

LINA J. SUÁREZ LONDOÑO
MARÍA CECILIA MARTÍNEZ PABÓN
ROGER M. ARCE
ADRIANA RODRÍGUEZ CIODARO

Antisépticos orales para la disminución del riesgo de transmisión del COVID-19

Bases biológicas



**Antisépticos orales
para la disminución del
riesgo de transmisión
del COVID-19**
Bases biológicas

Antisépticos orales para la disminución del riesgo de transmisión del COVID-19

Bases biológicas

LINA J. SUÁREZ LONDOÑO
MARÍA CECILIA MARTÍNEZ PABÓN
ROGER M. ARCE
ADRIANA RODRÍGUEZ CIODARO



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá





Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

Facultad de Odontología

• **e** **editorial**
Pontificia Universidad
JAVERIANA



Reservados todos los derechos

© Pontificia Universidad Javeriana

© Colgate

© Lina J. Suárez Londoño, María Cecilia Martínez
Pabón, Roger M. Arce, Adriana Rodríguez Ciodaro

Primera edición: septiembre de 2020,
Bogotá, D. C.

ISBN (digital): 978-958-781-538-2

DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.9789587815382>

Editorial Pontificia Universidad Javeriana
Carrera 7.^a n.º 37-25, oficina 1301, Bogotá

Edificio Lutaima

Teléfono: 3208320 ext. 4205

www.javeriana.edu.co/editorial

Corrección de estilo

María Alejandra Uribe Cadena

Diseño y diagramación

Kilka Diseño Gráfico

Pontificia Universidad Javeriana. Vigilada Mineducación.
Reconocimiento como universidad: Decreto 1297 del 30 de mayo
de 1964. Reconocimiento como personería jurídica: Resolución
73 del 12 de diciembre de 1933 del Ministerio de Gobierno.

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, sin
autorización por escrito de la Pontificia Universidad Javeriana.

Contenido

Dedicatoria

Agradecimientos

Introducción

Descripción de la enfermedad, generalidades del virus y sus mecanismos de infección

El COVID-19

Características generales del SARS-CoV-2

Receptores para el SARS-CoV-2

Entrada del SARS-CoV-2 a la célula a través de la ACE2

Posibles vías de entrada del virus al organismo

Presencia y carga viral del SARS-CoV-2 en la saliva

Vías de transmisión

La importancia de la generación de aerosoles en la infección

Recomendaciones del uso del enjuague preoperatorio en la atención odontológica

Peróxido de hidrógeno

Yodopovidona

Ácido hipocloroso / Solución salina

Cloruro de cetilpiridinio (CPC)

Clorhexidina

Recomendaciones finales

Referencias bibliográficas

Autores

Dedicatoria

Dedicamos este libro a la memoria del Dr. Nelson Contreras Caballero, quien de forma visionaria impulsó a muchos de nosotros a estudiar las ciencias básicas biomédicas y a trabajar en la investigación interdisciplinaria como base para el avance de la profesión odontológica.

Agradecimientos

Deseamos hacer un especial reconocimiento al Dr. Wbeimar Rivera y a la Dra. Gloria Pabón Apicella, por el diseño gráfico y conceptual de las figuras que el lector encontrará en este libro. Su compromiso y dinamismo hicieron posible la culminación de este trabajo de forma exitosa y en un corto plazo, aportando elementos fundamentales para una mejor comprensión del contenido.

Introducción

La relevancia que tiene para la profesión odontológica la aparición del COVID-19, en el espectro de enfermedades infectocontagiosas, es altísima. La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos cataloga esta profesión como una de las que más alto riesgo de infección tiene; por esta razón, es imperativo que el odontólogo consulte la gran cantidad de información publicada y se documente sobre la fundamentación de los protocolos que aplica en su consulta desde un punto de vista biológico. Ante la inminente reapertura de los servicios de odontología a nivel mundial y la certeza de que el SARS-CoV-2 será un nuevo acompañante que permanecerá por largo tiempo dentro del grupo de agentes infecciosos que afectan al ser humano, las preguntas que deben guiar nuestras conductas incluyen:

- ¿Es la boca una ruta de entrada para el virus?
- ¿Cuál es la posibilidad de contaminación a través de la saliva?
- ¿En qué radica la importancia de la generación de aerosoles en la práctica odontológica, en el marco del COVID-19?
- ¿Qué evidencia hay de que la descontaminación de la cavidad oral previa a la atención sea útil como procedimiento preventivo?

- ¿Hay cabida para la recomendación del uso de enjuagues orales dentro de la rutina de higiene casera, como coadyuvante en la disminución del riesgo de transmisión del SARS-CoV-2?

Aunque hoy la evidencia relacionada con múltiples factores que impactan la capacidad de infección del virus, partiendo de su presencia en cavidad oral, es pobre y variable, más aún en el ámbito del consultorio odontológico, algunos aspectos relevantes de los estudios conducen a la necesidad de profundizar en la investigación desde la odontología. Primero, el virus se encuentra en la saliva, al parecer, en todos los estadios de la enfermedad (1-4); segundo, por su tropismo a vías respiratorias altas y bajas (5-7), la probabilidad de su constante presencia en la cavidad oral es muy alta; tercero, las gotas y posiblemente los aerosoles (8-10) se contemplan como vías de contagio para su diseminación; cuarto, los epitelios de la cavidad oral, la lengua y los ductos de las glándulas salivares (11-17) expresan el receptor ACE2 para el virus (aunque la relevancia de ello en la infección no es clara); y quinto (que es lo más grave), hay un gran porcentaje de casos asintomáticos (18-20) que podrían llegar a representar un foco de diseminación, lo que nos conduce a reflexionar sobre estrategias preventivas para protegernos y proteger a los pacientes en la consulta y fuera de ella.

Los protocolos publicados hasta la fecha para la atención odontológica durante la pandemia por el COVID-19, en su mayoría, incluyen recomendaciones de uso de soluciones antisépticas en buche o gárgaras, como una estrategia para disminuir la carga viral en cavidad oral; sin embargo, al analizar la base científica que sustenta estos protocolos, con sorpresa se encuentran recomendaciones que van desde aquellas que se basan en lo anecdótico, pasando por aquellas sustentadas en estudios realizados con virus de características muy diferentes al nuevo coronavirus, por algunas probadas en virus similares, hasta llegar a unas muy escasas con evidencia directa en el SARS-CoV-2. En esta revisión queremos, primero, establecer las bases biológicas de la infección como punto de partida de las sugerencias de descontaminación oral para la disminución del riesgo de contagio y, segundo, analizar cada una de esas recomendaciones, retomar la base biológica para hacerlas y, desde el análisis de la composición química y actividad antiviral de los diferentes antisépti-

cos disponibles en el mercado, establecer un fundamento que le permita al odontólogo dar instrucciones clínicas adecuadas a sus pacientes que lleven a disminuir el riesgo de transmisión del virus, así como plantear preguntas que sirvan de punto de partida a nuevas investigaciones que fundamenten la toma de decisiones clínicas.

Descripción de la enfermedad, generalidades del virus y sus mecanismos de infección

El COVID-19

Desde el primer reporte del COVID-19, realizado en diciembre de 2019 en Wuhan (China) (21,22), esta enfermedad se ha extendido por todo el mundo, de manera tal que la Organización Mundial de la Salud la declaró como *pan-demia* el 11 de marzo de 2020, momento en el que se contaba con más de 110 000 personas afectadas (23).

Las manifestaciones más comunes reportadas para esta nueva enfermedad han sido la fiebre, fatiga y tos seca, aunque también se puede presentar con mialgia, opresión en el pecho, disnea, náuseas, vómito y diarrea. Los hallazgos de laboratorio más comunes son linfopenia o leucopenia. Por su parte, las tomografías computarizadas de tórax muestran imágenes típicas de neumonía viral con múltiples opacidades bilaterales, en imagen de vidrio esmerilado (4,24,25). Cerca del 26 % de los pacientes pueden presentar anosmia y el 22 % ageusia, con una duración cercana a una semana (26), además de otros signos neurotrópicos como dolor de cabeza, vómito y confusión (27). Cerca del 20 % de casos requieren hospitalización (25,28).

Las personas con comorbilidades previas al desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva o que se complican con neumonía bacteriana secundaria son las que presentan un cuadro clínico más grave (25). Algunas de las comorbilidades más comunes son hipertensión arterial, diabetes, obesidad y enfermedades pulmonares crónicas; igualmente, tienen mayor susceptibilidad los fumadores activos y las personas de la tercera edad (29). En aquellas personas que tienen las condiciones nombradas se presenta con mayor frecuencia la llamada *tormenta de citocinas*, uno de los factores causales más importantes de la alta mortalidad. Otros mecanismos asociados a la mortalidad de esta enfermedad son la falla multiorgánica, la alteración respiratoria aguda y la coagulación intravascular diseminada (30).

Sin embargo, la característica epidemiológica, particular de un gran número de casos no documentados, termina modulando el potencial de la pandemia. Normalmente, se trata de pacientes con síntomas leves o incluso inexistentes, por lo cual una gran cantidad de personas pueden estar expuestas al contagio a través de estos (20). No se conoce la frecuencia de los casos asintomáticos ni el tiempo durante el cual estas personas pueden ser reservorios del virus (31), lo que se convierte en un desafío que hace del control de la transmisión algo difícil de lograr. De hecho, la evidencia de que pacientes asintomáticos pueden transmitir la enfermedad va en aumento (32,33). Se estima que un paciente asintomático podría llegar a infectar a un número cercano a los 100 individuos (18) y que esta transmisión es la responsable del 50-80 % de los casos del COVID-19 (19,20). Tampoco se tiene evidencia de que pacientes en la fase de recuperación puedan ser posibles transmisores (34).

El SARS-CoV-2 tiene un alto grado de infectividad durante el periodo de incubación, con una rápida transmisión, incluso en pacientes jóvenes, en los cuales la enfermedad se desarrolla aceleradamente y con manifestaciones que pueden ser atípicas, pero con signos más leves que en pacientes mayores. La mediana del tiempo de incubación es de dos días, con un rango entre uno y cuatro días en este grupo de pacientes (24). Adicionalmente, se encuentra una mayor carga del SARS-CoV-2 en adultos mayores, lo que podría asociarse con alteraciones de la inmunidad o con una mayor expresión de la ACE2 (35).

El diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2 se ha basado en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa en tiempo

real (qRT-PCR, por sus siglas en inglés), secuenciación del genoma de alto rendimiento y la medición serológica de inmunoglobulinas (Ig) antivirales M (IgM) y G (IgG) (36-39). A pesar del desarrollo de estas técnicas moleculares, reportes de la etapa inicial de la diseminación del virus —tales como las del crucero Diamond Princess— indican resultados negativos de las pruebas de qRT-PCR en pacientes que ya presentaban síntomas del COVID-19 e incluso en pacientes hospitalizados por esta enfermedad (40,41).

La posibilidad de erradicar por completo el SARS-CoV-2 es prácticamente imposible. Entonces, es necesario aprender cómo establecer una convivencia con este virus en diferentes ámbitos. El odontológico es uno de los que requiere un mayor análisis; la práctica clínica actual se adapta mediante cambios graduales que van respondiendo al nivel de conocimiento disponible en un proceso dinámico, en el cual han cobrado gran importancia los protocolos para la atención clínica, emitidos por organizaciones académicas y gubernamentales.

Características generales del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 no es el primer virus emergente que causa una situación de pandemia: a la fecha, se conocen cuatro cepas de coronavirus endémicas que circulan en diferentes poblaciones (229E, HKU1, NL63, OC43); si el avance de los contagios por coronavirus sigue el mismo patrón de la influenza H1N1 de 2009, se cree que este podría volverse el quinto coronavirus endémico para los humanos (20). Una de las principales características que se puede ver a nivel microscópico de los coronavirus es su aspecto de corona, el cual se produce por la presencia de proyecciones proteicas espiculares.

Los coronavirus (CoV) tienen la capacidad de infectar los sistemas respiratorio, gastrointestinal, hepático y nervioso central de humanos, ganado, aves, murciélagos, ratones y muchos otros animales salvajes (42). La clasificación actual de los coronavirus reconoce 39 especies, en 27 subgéneros, 5 géneros y 2 subfamilias que pertenecen a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Cornidovirineae*, el orden *Nidovirales* y reino *Riboviria* (43-45).

La subfamilia de los coronavirus se divide en cuatro géneros: *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus* (46), entre los

cuales los α - y β -CoV_s pueden infectar solo mamíferos, mientras que los otros dos géneros pueden infectar tanto aves como mamíferos (47). El SARS-CoV-2 es el séptimo miembro de la familia de los coronavirus que infecta humanos y es posterior a los virus del MERS-CoV y el SARS-CoV que pertenecen al mismo grupo. Es un β -coronavirus del grupo 2B y presenta una similitud en su secuencia genética con el SARS-CoV por encima del 70 % (48).

El genoma de los CoV es un ARN de sentido positivo monocatenario (+ssARN) (~ 30 kb), con estructura de 5'-cap y cola 3'-poly-A. El ARN genómico se usa como plantilla para traducir directamente la poliproteína 1a/1ab (pp1a/pp1ab), que codifica proteínas no estructurales (NSPs) para formar el complejo de replicación-transcripción (RTC) en vesículas de doble membrana (49). Posteriormente, un conjunto anidado de ARN subgenómicos (sgARN) son sintetizados por complejo de replicación-transcripción en una forma de transcripción discontinua (50). La terminación de la transcripción y la posterior adquisición de un ARN líder ocurre en las secuencias reguladoras de la transcripción, ubicadas entre los marcos de lectura abiertos (ORF). Estos sgARNs de cadena negativa sirven como plantillas para la producción del ARNm subgenómicos (51,52).

El genoma y los subgenomas de un CoV típico contienen al menos seis ORF. Los primeros ORF (ORF1a/b), que representan aproximadamente dos tercios de la longitud total del genoma, codifican 16 nsps (nsp1-16) (53). Otro ORF, presente en un tercio del genoma cerca del extremo 3', codifica las cuatro proteínas estructurales: espícula (S), membrana (M), envoltura (E) y proteínas de la nucleocápside (N) (50). El SARS-CoV-2 y el SARS-CoV tienen cuatro genes que codifican para estas proteínas estructurales, pero no para la hemaglutinina esterasa (HE) (54).

Las tasas de mutación en la replicación de los virus del ARN son más altas que las de los virus del ADN y los genomas de los virus del ARN, generalmente, miden menos de 10 kb; sin embargo, el genoma del CoV es más grande, con 30 kb, aproximadamente (55,56).

Receptores para el SARS-CoV-2

La infección por el virus del SARS-CoV-2 depende de su interacción con receptores y proteasas en la superficie de las células del hospedero (ACE2, furina, TMPRSS2, ciclofilinas). El SARS-CoV-2 reconoce la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2) en un proceso de unión dependiente de proteasas de serina (TMPRSS2 y TMPRSS11D7) (16). La ACE2 es un homólogo de la enzima convertidora de angiotensina (CE) en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), involucrado en la regulación de la tensión arterial y la homeostasis electrolítica (57); los inhibidores específicos de esta enzima son la clase de drogas más prescritas en cardiología para el tratamiento de la hipertensión y la falla cardíaca.

La ACE es una de las enzimas que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II, componente principal del sistema RAAS. La ACE2 cliva la angiotensina II a angiotensina, lo que media efectos de vasodilatación, antiinflamatorios y antifibróticos, entre otros. Además, la ACE2 cliva angiotensina II a angiotensina 1-9 que se convierte en angiotensina 1-7 por acción de la ACE (58); esto sugiere que la ACE2 puede provocar regulación por retroalimentación negativa de la actividad del sistema RAAS. Sin embargo, se ha visto que la ACE2 puede clivar el residuo en el extremo carboxilo terminal de diferentes péptidos que no se relacionan con el sistema, cuya relevancia biológica no es clara (59). Los efectos en la activación del RAAS dependen del balance tisular ACE/ACE2 (60).

Las variaciones genéticas en la expresión del receptor pueden relacionarse con la existencia de poblaciones resistentes (12). El SARS-CoV-2 tiene una afinidad de unión a la ACE2 de diez a veinte veces mayor que la que tiene el SARS-CoV (61), lo que podría explicar parcialmente la facilidad de transmisibilidad del nuevo coronavirus, incrementando además la susceptibilidad de las células del huésped a la entrada de este.

Adicional al proceso patológico viral guiado por la infección, que se manifiesta principalmente a nivel pulmonar, recientemente otras alteraciones han sido descritas como manifestaciones de la infección por el SARS-CoV-2: ellas incluyen hipoxia anémica y alteraciones del metabolismo del hierro; sin embargo, el orden en que se presentan los eventos no es claro. Con el hallazgo re-

ciente de las alteraciones en el metabolismo del hierro, las hemoglobinopatías y la hipoxia, se sugiere una interacción del virus con la hemoglobina a través de CD147, CD26 y otros receptores sobre el eritrocito y otras células sanguíneas. CD147, también conocido como Basigin, se expresa principalmente en eritrocitos, tejidos tumorales, tejidos inflamados y células infectadas por patógenos (62). CD26, también conocido como DPP4, además de encontrarse en los eritrocitos, puede estar presente en epitelios y líneas celulares hematopoyéticas. Estos últimos receptores podrían explicar la reactividad cruzada con células normales o la facilidad de la entrada del virus en células inmunes inmaduras (63).

Entrada del SARS-CoV-2 a la célula a través de la ACE2

La envoltura del SARS-CoV-2 está compuesta por una bicapa lipídica que proviene de la membrana de la célula del hospedero, en la cual se acoplan las cuatro proteínas estructurales (N, M, E y S), junto a un conjunto de proteínas no estructurales. La proteína N forma el nucleocápside. Su función principal es la unión al genoma del coronavirus y participa en la replicación del ARN viral y en las respuestas del hospedero contra la infección (64).

La proteína M funciona en el ensamblaje del virus, porque activa las membranas celulares para producir nuevas partículas virales. En varios coronavirus, la proteína M está en la vecindad del aparato de Golgi. La E es la proteína más pequeña: se expresa ampliamente en el interior de la célula durante el ciclo de replicación, pero solo una porción pequeña de ella se incorpora en la envoltura del virión. Por su localización en el retículo endoplásmico, en el aparato de Golgi y en los compartimientos intermediarios (que son sitios de alto tráfico intracelular), se piensa que esta proteína se relaciona con el ensamblaje y la germinación. Adicionalmente, se ha descrito que E puede estar implicada en la patogénesis del virus (64).

La comparación de diferentes cepas del SARS-CoV-2 ha permitido identificar nuevos sitios de metilación de la adenosina en la posición del nitrógeno 6 en la proteína S, lo que posiblemente puede explicar mecanismos de cambio de virulencia y capacidad de transmisión durante el tiempo de propagación (65). La proteína S es una glicoproteína trimérica de fusión clase I que sufre

un rearrreglo estructural en el proceso de unión de la membrana viral, con la membrana de las células del hospedero (61). Esta proteína en el SARS-CoV-2 es diferente a la de otros coronavirus y ello se atribuye, posiblemente, a la rápida difusión del COVID-19 (54). Posee dos dominios funcionales: S1, cercano al extremo amino terminal; y S2, al extremo carboxi terminal. La subunidad S2 contiene la porción transmembranal que media la fusión del virus y la membrana celular, mientras que la subunidad S1 es periférica y se asocia con las funciones de unión al receptor (64).

El proceso de clivaje/fusión está mediado por la proteína furina en la célula huésped, que cliva la proteína S en el sitio S1/S2 (66). El clivaje ocurre en dos posiciones: el primero separa los dos dominios (el dominio de unión al receptor y el dominio de fusión) y el segundo expone los péptidos de fusión; el rompimiento lleva al desprendimiento de S1 y al repliegamiento de S2 (61). Una vez el péptido de fusión expuesto se inserta en la membrana plasmática, ocurren cambios estructurales que permiten la fusión de las membranas celular y viral, entonces el genoma viral se libera al citosol de la célula hospedera. Esto sucede de la misma manera en el SARS-CoV y el SARS-CoV-2.

En el SARS-CoV la proteína S no se cliva totalmente porque no contiene el sitio de clivaje similar a la furina, mientras que en el SARS-CoV-2 la proteína S tiene 12 nucleótidos extra que forman secuencias iguales al sitio de clivaje, similar a la furina, ricas en argininas (66), lo que hace que se facilite el *priming* de la proteína S y, por lo tanto, la eficiencia de la propagación del SARS-CoV-2 comparada con otros coronavirus (54). Adicionalmente, los cambios en la proteína S son responsables de las variaciones en el tropismo tisular y de la patogénesis del virus. Esta proteína S es el blanco principal de los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 (64,67). Los estudios han mostrado que el patrón de expresión de proteasas de las células del huésped puede ser un determinante adicional en el tropismo del SARS-CoV-2 por las células que infecta, lo que en conjunto define la eficiencia de la entrada del virus y su patogenicidad (67).

Posibles vías de entrada del virus al organismo

Hay una extensa expresión de la ACE2 en órganos humanos sanos; esta se ha buscado por varios métodos, algunos de los cuales solo indican la presencia de transcritos o del ADN que lo codifica, y otros la expresión de la proteína y su localización en los tejidos, que podrían resultar más útiles al momento de explicar las rutas de entrada del virus al organismo.

La expresión del ARNm para la ACE2 se ha encontrado en tejidos cardiovasculares, riñón y testículos, así como en tejidos del sistema gastrointestinal como el íleon, duodeno, yeyuno, ciego y colon. Además, la expresión del ARNm para la ACE2, aunque es limitada en tejido nervioso central, es positiva en neuronas y células gliales cerebrales, por lo que se podría pensar que se presenta una neuroinvasión debida al nuevo coronavirus, lo que explicaría los signos neurotrópicos del COVID-19 (59).

Por inmunolocalización, se buscó la presencia de la ACE2 en los tejidos que han sido reportados como los más afectados en la infección por coronavirus, tanto en humanos como en macacos. Se encontró una alta expresión en células endoteliales de venas y arterias en todos los tejidos estudiados, así como en células de músculo liso asociadas, lo que permitiría la diseminación del virus a múltiples órganos por esta vía. Dado que no en todos los órganos se ha hallado el virus, podría asumirse que anomalías vasculares y cambios inflamatorios en los diferentes órganos podrían estar relacionados con los efectos citotóxicos sistémicos de las reacciones inmunes causadas por la infección por coronavirus. De igual manera, esto podría indicar que, al igual que con el VIH, los coronavirus (SARS) podrían necesitar de una molécula coreceptora para entrar a las células (11).

Los miofibroblastos y la membrana de células grasas en diferentes órganos también fueron positivas para la ACE2. La presencia del marcador es alta en células epiteliales alveolares tipo I y II en pulmones normales y en las tipo II de pulmones fibróticos; la marcación fue leve en el citoplasma de células epiteliales bronquiales. Se halló una alta expresión en enterocitos de todo el intestino delgado (corroborando los resultados de qRT-PCR), pero no en los del colon (11), donde su expresión es controversial (12).

Teniendo en cuenta que los alveolos pulmonares y el intestino delgado son órganos que se relacionan con el medio externo, la expresión de la ACE2 en las células epiteliales de estos dos tipos tisulares los postula como rutas potenciales de entrada del SARS-CoV-2 (12).

En la piel, la ACE2 se encontró en la capa basal de la epidermis (11). Por ello, se piensa que el estrato córneo en piel podría proteger de la entrada del virus, pues para que este alcance al receptor ACE2 tendría que haber daño en la superficie (12). Esta expresión en piel se extiende a la capa basal de los folículos pilosos y a las células de músculo liso que rodean las glándulas sebáceas. También, se ha encontrado expresión granular en células de glándulas sudoríparas, mientras que en timo, nódulos linfoides, vaso y células del sistema inmune no se halló expresión del marcador (11), así como tampoco en estructuras hepato biliarias (12).

Al igual que en piel, en mucosa oral y nasal y en nasofaringe, la expresión de la ACE2 se localizó en la capa basal del epitelio escamoso no queratinizado, lo que podría indicar que, por no expresarse en las capas superficiales de estos epitelios, esta no sería una ruta de entrada principal para el virus. Aunque esto no explica los síntomas de vías respiratorias altas, los cuales son muy comunes, podría presentarse que los pacientes con infecciones por coronavirus sean susceptibles a infecciones secundarias en estos tejidos (11). Contrario a los hallazgos anteriores, se ha reportado que el virus puede usar de manera eficiente las células ciliadas del epitelio nasal como portal de entrada (12).

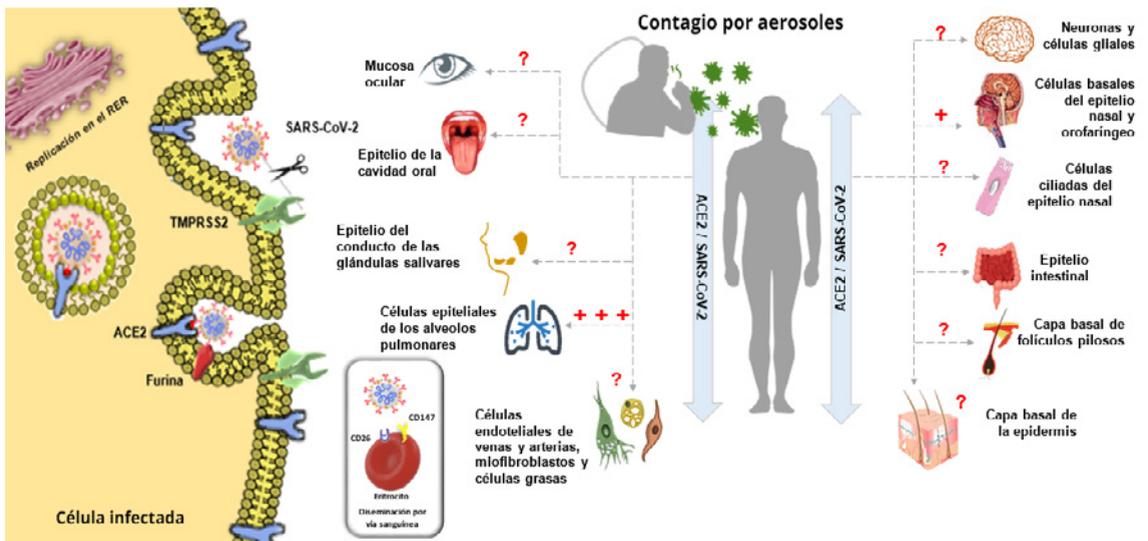
Por análisis en bases de datos de secuencias del ARN de tejidos normales y de origen tumoral, se determinó que en cavidad oral el 95,86 % de las células positivas para la ACE2 se encuentran en la lengua, por encima de la mucosa bucal y los tejidos gingivales (13). Adicionalmente, la furina se encuentra altamente expresada en epitelio de la lengua y en tejidos pulmonares, lo cual, unida a la expresión de la ACE2, podría poner al epitelio de la lengua como un sitio potencial de entrada, ya que se supone que las células que coexpresan la furina tienen en teoría menos restricciones para la entrada del virus, aunque esta hipótesis no ha sido probada (15).

En *Macacus rhesus* se ha demostrado una alta expresión en células compatibles morfológicamente con células del epitelio de los ductos de las glándulas salivares (17). Esta alta expresión del ARNm de la ACE2 también se ha

reportado para glándulas salivares menores, siendo incluso mayor que en pulmón (14); lo anterior, así como la expresión de niveles marginales del ARNm de TMPRSS2 en las células epiteliales de las glándulas salivares, puede hacer pensar que las glándulas salivares sean un posible sitio de entrada y replicación del virus (16).

En resumen, se propone que inicialmente el virus podría entrar a través de la membrana mucosa del tracto respiratorio alto, especialmente el epitelio nasal o faríngeo, o directamente al tracto respiratorio bajo, para infectar desde allí las células epiteliales bronquiales y alveolares (véase la figura 1). Una vez iniciada esta fase, el virus puede pasar desde el pulmón a la sangre e iniciar una viremia, alcanzando otros órganos que expresen la ACE2. El intestino podría, además, ser alcanzado por vía oral (12). Los resultados no permiten descartar ni afirmar la infección inicial en glándulas salivares.

Figura 1. Interacción del SARS-CoV-2 y la ACE2 en la infección: potenciales rutas de entrada



Nota: La entrada del SARS-CoV-2 al cuerpo humano depende de la interacción con receptores y enzimas en la superficie de las células del hospedero. El virus se une, principalmente, a la ACE2 en presencia de proteasas de serina (TMPRSS2).

El proceso de clivaje de la proteína S y su fusión con la célula del hospedero es mediado por la proteína furina, cuyo papel parece ser importante en la mayor eficiencia de propagación del SARS-CoV-2, en relación con otros coronavirus. La expresión de CD147 y CD26 sobre el eritrocito media la infección por el virus, así como su posible entrada a células inmunes inmaduras. La ACE2 se expresa principalmente en el epitelio de los alveolos pulmonares; a pesar de su expresión en múltiples tejidos, no se tiene certeza de si todos ellos representan vías de infección. Por ejemplo, en epitelio de la cavidad oral y nasal, así como en epidermis, la ACE2 se expresa en la capa basal y no en las capas superficiales, por lo que su relevancia en la infección inicial es discutible, especialmente a través de aerosoles.

Fuente: elaboración propia.

Presencia y carga viral del SARS-CoV-2 en la saliva

Varios factores pueden asociarse a la carga viral, especialmente el tiempo después de la infección y los estadios de la enfermedad. El promedio de duración de la diseminación viral se ha estimado en 24,5 días. Además, parece ser independiente de las manifestaciones clínicas que presente el paciente, pero el tiempo de duración es mayor en pacientes sintomáticos (25,2 días) versus los asintomáticos (22,6 días), especialmente aquellos con dolor en el pecho y producción de esputo (26).

La saliva puede ser una fuente de contagio del COVID-19 entre humanos. El estudio de la carga viral en este fluido no solo se relaciona con las vías de transmisión, sino con el desarrollo de pruebas diagnósticas menos invasivas y fáciles de realizar, en condiciones más seguras (1). En la saliva, además, puede estudiarse el virus en su estado replicativo activo, que es la forma de transmisión más posible. Dada la accesibilidad de la saliva para su estudio, podría analizarse el papel de las características moleculares del virus y el potencial de cambios genéticos que se relacionan con la alta transmisibilidad y que puedan ser posibles blancos terapéuticos (2).

De esta forma, se proponen tres diferentes vías por las cuales el virus puede llegar a la saliva: 1) que llegue desde el tracto respiratorio por líquidos que se intercambian con estos órganos; 2) desde la sangre a través del fluido

crevicular; 3) por infección de glándulas salivares mayores y menores con su subsecuente liberación a la saliva a través de los ductos de estas (3).

La evidencia primaria de la saliva como vía de transmisión se ha obtenido a partir de estudios realizados con otros coronavirus, dadas sus similitudes. Uno de los casos más citados es el realizado en monos *Macacus rhesus*, en el que se encontró el virus en los isopados orales de 4/4 animales versus 2/4 con infección en pulmón, sugiriendo un aumento en la reproducción viral en las vías respiratorias altas, incluyendo conductos de las glándulas salivares, en estadios tempranos de la enfermedad. Este estudio sugiere también que las células epiteliales de revestimiento de los ductos de las glándulas salivares son una fuente de viriones, encontrados en las gotas de saliva en estos estadios tempranos, pero no se excluye la posibilidad de que los viriones encontrados en saliva provengan de otras fuentes, como secreciones respiratorias, especialmente en estadios tardíos de la infección (17).

Se han detectado mayores cargas virales en nariz que en garganta; sin embargo, en ambos sitios es alta la carga, inmediatamente después de la aparición de los síntomas. La carga viral es similar en sintomáticos y asintomáticos, lo que indica el gran potencial de transmisión en días posteriores al contagio. No hay una correlación entre qPCR positivo para el virus y presencia de virus cultivable. Hay casos donde puede haber síntomas leves o inexistentes, con niveles muy modestos del ARN viral detectable en orofaringe, por al menos cinco días (7).

La orofaringe posterior es el sitio de encuentro de secreciones que vienen de la nasofaringe, de glándulas salivares y de secreciones respiratorias que vienen del árbol bronquial (6). Se ha reportado que la carga viral en la saliva, recogida de la orofaringe posterior, es mayor durante la primera semana de aparición de los síntomas y disminuye gradualmente. En aspirados endotraqueales, la carga viral es medible desde el octavo día, posterior a la aparición de los síntomas. Su disminución no es significativa durante el mismo tiempo. En este estudio, el 33 % de los pacientes que sobrevivieron mostraron ARNm viral detectable por veinte días o más, después de la aparición de los síntomas, sin relación con la severidad de estos. Se reportó además una correlación positiva entre la edad y el pico de la carga viral; estos tampoco variaron en pacientes con o sin comorbilidades (6).

La correlación de la detección del SARS-CoV-2 en muestras seriadas de saliva con muestras de isopados nasofaríngeo es alta. Por ahora, se reporta una sensibilidad de las pruebas en saliva que alcanza el 87 % (95 % intervalo de confianza: 65-97 %) (2).

En muestras seriadas de saliva expectorada de 12 pacientes diagnosticados con el COVID-19, se detectó el virus por qPCR y cultivo. Las muestras se recolectaron en una media de 2 días después de la hospitalización. La detección se logró en 11 de los 12 especímenes (91,7 %). La carga viral medida en estos especímenes iniciales fue de $3,3 \times 10^6$ copias/ml. En 33 pacientes con isopados nasofaríngeos negativos la saliva también fue negativa. Los cultivos de muestras de saliva positivas no siempre fueron positivos. En general, la carga viral disminuyó durante el tiempo de hospitalización; las muestras en saliva, entonces, son recomendadas para hacer el seguimiento, ya que son más fáciles de tomar y reducen los riesgos (9).

En el esputo proveniente del tracto respiratorio bajo de pacientes confirmados con el COVID-19, el análisis del SARS-CoV-2 muestra que pacientes con síntomas graves tienen una mayor carga viral que los pacientes con signos moderados o leves. Se sugiere que esa carga en esputo puede indicar la gravedad de la enfermedad, pues pacientes con una carga alta al inicio de sus síntomas tienen mayor posibilidad de volverse casos graves. Esto puede indicar que bajar la carga viral podría tener efectos favorables en el curso de la enfermedad. La carga viral en esputo es mayor que la presente en orofaringe y nasofaringe (68).

A la fecha, los datos acerca de la transmisión del SARS-CoV-2 por sangre o suero son limitados. Aunque se ha demostrado la presencia del ARNm del virus en sangre, en porcentajes tan bajos como el 1 % de muestras (69), no hay datos de la carga viral en estos fluidos o en los linfocitos en los diferentes periodos de la infección, específicamente durante el periodo de incubación. Así, no se puede asegurar que haya riesgo de contagio por sangre, bien sea por contacto o por transfusiones (70). Tampoco hay evidencia publicada de la presencia del SARS-CoV-2 en fluido crevicular, aunque podría ser una posibilidad que hoy es hipotética y especulativa (71). Dados los bajos porcentajes de viremia en sangre, la especulación de que el virus puede pasar de la sangre al fluido crevicular y de allí a la saliva parece poco probable.

En relación con el papel de las glándulas salivales, se ha encontrado ARNm viral en saliva, tomada directamente del orificio de apertura de los ductos de glándulas salivares, lo que confirma la posibilidad de que estas sean un sitio de replicación y de que el virus sea liberado por vía directa a la saliva (4).

En otros tipos de muestras, también se ha reportado presencia del virus. Se hallaron altas cargas virales en fluidos de lavados broncoalveolares, así como virus presentes (en porcentaje más bajos) en biopsias obtenidas por fibrobroncoscopia y en heces (29 %). En la orina, los resultados han sido controversiales (69,72,73). También se ha reportado presencia del SARS-CoV-2 en lágrimas, sin que haya correlación con la aparición de conjuntivitis, lo que muestra el riesgo de infección del ojo y las estructuras adyacentes (74,75). El SARS-CoV se encontró en sudor, mas no se conoce si podría pasar lo mismo con el SARS-CoV-2 (76).

Vías de transmisión

Dada la baja cantidad de evidencia, así como la pobre calidad de esta acerca de las vías de transmisión, es posible que las conductas tendientes a proteger de la infección por el nuevo coronavirus sean altamente cambiantes durante los próximos meses, a medida que la construcción de conocimiento avanza. Mientras esto sucede, es primordial que se consideren todas las posibles vías de transmisión, de manera que se cubran todos los frentes de prevención. Ellas incluyen: secreciones de vías respiratorias altas y bajas, saliva (tanto por transmisión aérea como por contacto con superficies inanimadas contaminadas) y la transmisión orofecal que también se ha considerado una posible ruta.

Las partículas suspendidas en el aire también han sido postuladas como posibles vías de transmisión; sin embargo, los factores de riesgo para una infección potencial por transmisión aérea son dependientes del paciente y de la naturaleza de las intervenciones.

Con relación al contagio por contacto con superficies contaminadas, la información es confusa, puesto que los estudios más relevantes se han realizado en ambientes controlados de laboratorio. Básicamente, se han generado con un nebulizador aerosoles de partículas de $<5 \mu\text{m}$ que contienen el

SARS-CoV-2, en dosis que se consideran infecciosas en cultivo entre 20 y 22 ($10^{5,25}$ 50 % dosis infecciosa para cultivos tisulares [TCID₅₀]/ml), resultantes en cantidades del virus detectados por qPCR con un CT (número de ciclos necesarios para la detección); lo anterior indica una señal fuerte, similar a las muestras obtenidas del tracto respiratorio alto y bajo en humanos, después de lo cual se mide la viabilidad del virus en diferentes materiales (aerosoles, plástico, acero inoxidable, cobre y cartón). Se reporta que el virus se mantiene viable en aerosoles por 3 horas, con una vida media entre 1,1 y 1,2 horas. La estabilidad del SARS-CoV-2 fue mayor en plástico (6,8 horas) y acero inoxidable (5,6 horas) que en cobre y cartón. No se encontraron virus viables en cobre después de 4 horas y en cartón después de 24 horas (10).

Hay varias críticas publicadas como respuesta al artículo anterior, pues se sugiere que las mediciones se hicieron en condiciones de laboratorio no replicables en la vida diaria, pero que se han prestado para malinterpretaciones, ya que claramente el experimento no replica lo que pasa al toser, cuando se generan partículas más grandes (>de 5µm); así, no se captura en el estudio la amplitud de la distribución de estas partículas más grandes, lo que genera resultados confusos, específicamente acerca de la posibilidad de transmisión por vía aérea (77).

Más recientemente, se publicaron resultados de un estudio realizado con tres pacientes positivos para el COVID-19 que se encontraban hospitalizados, en condiciones de aislamiento en habitaciones con cambio de aire doce veces por hora y condiciones de higiene óptimas. Allí se midió la contaminación del aire, superficies y del equipo de protección de quienes los atendían, dentro de la habitación y en las cercanías. A pesar de las condiciones mencionadas en la habitación, se halló contaminación extensa: el lavamanos y el sanitario fueron positivos en las muestras tomadas, previamente a la desinfección; sin embargo, las muestras de aire fueron negativas, aunque en las salidas del flujo de aire los isopados fueron positivos. Esto sugiere que el virus presente en gotas podría desplazarse en el flujo y depositarse en equipos de ventilación. Dado que en la entrada a la habitación y en el corredor las muestras eran negativas, la posibilidad de transmisión por zapatos contaminados es muy baja. No se hicieron pruebas de viabilidad del virus (78).

Fuera de hospitales, donde los pacientes están en condición de aislamiento extremo, se publicó recientemente un trabajo de 58 pacientes aislados en casa, junto con todas las personas que conviven con ellos. Además del seguimiento personal, se analizó la contaminación de superficies, el aire, los desechos de agua. Después, se realizó cultivo para determinar la infectividad. El 60,7 % de los adultos fueron positivos. Las muestras de aire fueron negativas: el 15,15 % de las muestras de agua y solo el 3,36 % de los isopados de objetos fueron positivos. No se halló correlación entre los PCR positivos para muestras del ambiente y la extensión de la infección entre los habitantes. Tampoco hubo crecimiento en los cultivos. A pesar de que los resultados apuntan a un potencial bajo de transmisibilidad a través de objetos, no se puede descartar, ya que no se estandarizaron condiciones de limpieza en las casas, factor que podría influir en los resultados. Se enfatiza, especialmente, en explorar el papel de desechos de agua en lavamanos, sanitarios y duchas en la transmisión, lo que hasta el momento no se había considerado (79).

Observaciones hechas hace ya más de una década indican que la tos y los estornudos producen eyecciones que se describen como multifase, caracterizadas por nubes turbulentas que contienen aire húmedo y caliente, así como gotas de fluido mucosalivar suspendidas que pueden contener patógenos (80). El rango de contaminación de las gotas está ampliamente determinado por el tamaño. El mecanismo físico de la formación de las gotas a la salida de la boca, después de estornudar, analizado por imagenología de alta velocidad, refleja que el rompimiento del fluido en gotas continúa fuera del tracto respiratorio, durante exhalaciones violentas. Esto incluye una compleja cascada de eventos que van desde la formación de hojas, en las que aparecen agujeros, hasta explosiones y formación de ligamentos que finalmente se rompen a gotas. La viscoelasticidad del fluido mucosalival desempeña un papel importante en el retraso de la fragmentación, que causa la combinación de los precursores de las gotas que se forman a lo largo de ligamentos estirados. Esto afecta el tamaño final de la distribución de las gotas (81).

La importancia de la generación de aerosoles en la infección

Históricamente, el estudio de la generación de aerosoles en la práctica odontológica ha sido prioritario. Estos estudios han producido evidencia sobre la presencia de virus, tales como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB), influenza y herpes virus (VHS), en partículas aerosolizadas pequeñas (82). Durante la respiración, se ha visto que también se pueden producir gotas que contienen microorganismos y virus, por ejemplo, el de la influenza, de allí que se piense que el SARS-CoV-2 puede transmitirse al toser, al estornudar, al respirar (9) e incluso al hablar.

En pacientes hospitalizados positivos para el SARS-CoV-2, procedimientos médicos, tales como ventilación con máscara valvular, ventilación no invasiva e intubación, pueden crear aerosoles localizados que podrían permitir este tipo de transmisión a aquellos que participen en la maniobra. Dado el bajo conocimiento al respecto, las pautas de la Agencia de Salud Pública de Canadá piden que pacientes sospechosos o confirmados sean puestos en habitaciones con *aislamiento de aire* (presión negativa y cambio constante de aire) o, de no haber disponibles, en una habitación solos a puerta cerrada (83).

La Organización Mundial de la Salud (84), el Centro para el Control de Enfermedades (85) y la mayoría de la literatura están de acuerdo en que el término *aerosoles* incluye partículas de diferente tamaño. Sin embargo, la preocupación mayor recae sobre aquellas que se transmiten al campo cercano, aunque la evidencia de la transmisión por vía aérea de agentes infecciosos en partículas aerosolizadas no había sido tomada muy en cuenta. Pero tras detectar la generación de gotas pequeñas en rangos predominantes de menos de 1 μm , que son susceptibles de transportarse en aerosoles, se prenden las alarmas porque todos los signos respiratorios (tosir, estornudar, hablar y respirar) ponen los aerosoles en la lupa de las rutas de transmisión posibles (8).

Las gotas grandes pueden contagiar sujetos cercanos y las gotas pequeñas, que contienen partículas virales suspendidas en el aire, transmitirse a distancias más grandes (3). El potencial para que gotas grandes se depositen en las superficies o impacten la cara o los ojos no es muy claro. Se ha estimado que gotas con un diámetro mayor o igual a 100 μm tienden a caer rápidamente.

te y a desplazarse a distancias cortas (no más de 2 m) antes de evaporarse, mientras que las más pequeñas (de menos de 20 μm) se evaporan y se vuelven núcleos goticulares. Estas permanecen en el aire por mucho más tiempo con la posibilidad de desplazarse a distancias mayores a 2 m (86,87).

Las gotas que se emiten al hablar son más pequeñas que las expulsadas al toser o estornudar, pero son lo suficientemente grandes para transportar patógenos; además, se ha demostrado que hablar puede producir más gotas que toser (19). Hablar duro emite miles de gotas de fluido oral por segundo que, si están en un microambiente estancado, pueden desaparecer (precipitarse) en un tiempo que va de 8-14 min, lo que correspondería a un núcleo goticular de 4 μm de diámetro o a 12-21 μm antes de la deshidratación (88). Esas gotas, generadas al hablar por portadores asintomáticos del SARS-CoV-2, podrían considerarse posibles rutas de transmisión, ya que esta se puede producir en ambientes cerrados.

Cuánto puede desplazarse una partícula aerosolizada es controversial, pero es determinante en las medidas preventivas que se deben tomar para evitar la transmisión de virus respiratorios. Se ha reportado que partículas pequeñas (menores a 5 μm) pueden desplazarse entre 7-10 m (19,80,89,90). Los aerosoles dentales pueden alcanzar distancias entre 1-3 m desde la fuente, lo que causa la contaminación de superficies distantes (91). A pesar de las discusiones sobre el potencial de transmisión por aerosoles, hoy es aceptado que el SARS-CoV-2 se mantiene con potencial de infección por horas en gotas en aerosol, aunque se aclara que es necesario conocer la viabilidad de las partículas virales allí presentes (10).

Las características físicas de las gotas han dominado la discusión acerca de su transmisión en el aire, pero las características químicas de estas normalmente se han dejado de lado, a pesar de que ese microambiente en la gota es un determinante importante de su estabilidad. Por ejemplo, la viabilidad del virus de la influenza se correlaciona inversamente con la concentración de sal en gotas evaporadas, las cuales contienen pocas proteínas (92). Cuando las gotas son expelidas del sistema respiratorio sufren cambios por las condiciones ambientales. Excepto en ambientes muy húmedos, el agua se evapora rápidamente, por lo cual la concentración de sales, proteínas y otros componentes aumenta. El pH también influye en el cambio de las gotas. Estos cambios tie-

nen implicaciones importantes para la viabilidad de cualquier patógeno que esté en su interior y, por lo tanto, pueden afectar la eficiencia de la transmisión de enfermedades infecciosas por gotas y aerosoles (93).

La microbiota oral de un individuo puede contener patógenos considerados peligrosos tipo 2, según el Comité Asesor sobre Patógenos Peligrosos (ACDP, por sus siglas en inglés) (94). Sin embargo, se piensa que su aerosolización no pone en riesgo la salud. A pesar de lo anterior, sí se considera de riesgo la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en aerosoles, así como su persistencia en los ambientes. En trabajadores de la salud, se ha visto mayor prevalencia de enfermedades respiratorias, así como de anticuerpos contra los microorganismos que las causan.

Recomendaciones del uso del enjuague preoperatorio en la atención odontológica

Los procedimientos comunes en la práctica de la odontología, por el uso de la pieza de mano de alta y baja velocidad, raspadores ultrasónicos, jeringas de tres vías y pulidores aire-polvo, generan aerosoles. Esto, sumado al riesgo de que el paciente tosa o estornude, puede hacer que el ambiente clínico esté altamente contaminado (34).

El pico de exposición del odontólogo y del asistente a la concentración de aerosoles se estima en 15 min, si se inhala 0,014 μL – 0,12 μL de saliva aerosolizada (95). Los microorganismos aerosolizados en los consultorios odontológicos pueden permanecer en suspensión hasta por 4 h después del procedimiento, así que el personal puede verse expuesto en el momento en el que se retira el equipo de protección. De ahí la importancia de reducir la carga de microorganismos en la cavidad oral, para bajar su presencia en los aerosoles y proteger contra la contaminación cruzada (96). Sin embargo, la gran variedad de métodos usados en la investigación sobre este tema no permite sacar conclusiones definitivas sobre la saliva como fuente principal de microorganismos en el aire, durante los procedimientos dentales que generan aerosoles (97).

Los odontólogos son clasificados por la OSHA como trabajadores de muy alto riesgo de exposición a fuentes conocidas o sospechosas del COVID-19 (98). De acuerdo con la recomendación de este organismo para odontólogos y trabajadores de consultorios odontológicos, durante la pandemia mundial debe evitarse realizar procedimientos odontológicos que involucren la generación de aerosoles.

Debido al impacto que ha tenido la pandemia sobre la humanidad y la facilidad de la transmisión y diseminación del COVID-19, se ha generado pánico entre la población. Hay odontólogos que, a pesar de tener un amplio conocimiento y experiencia en su práctica profesional, se encuentran en estado de ansiedad y temor mientras trabajan en sus respectivos campos, lo que conduce a modificar sus servicios de acuerdo con las guías o protocolos de tratamiento para pacientes que asisten a consulta odontológica (99).

Aunque falte evidencia, durante la consulta odontológica es obligatorio implementar estrategias de prevención contra el SARS-CoV-2, enfocadas en la desinfección del lugar de trabajo, como consultorios y salas de espera de pacientes; la exhaustiva higiene de manos; el uso de equipo protector y la precaución en los procedimientos que generan aerosoles. Estos pueden aumentar la diseminación del virus no solo para los pacientes, sino para los profesionales mismos. Teniendo en cuenta que una forma de disminuir la carga bacteriana de los aerosoles generados durante la práctica odontológica es el uso de enjuagues orales, los protocolos o guías clínicas para prevenir la diseminación del COVID-19 deben contener recomendaciones para su uso.

A pesar de la aparente eficacia de los antisépticos en la disminución de la carga de microorganismos en saliva, un reciente estudio sobre los miedos y las modificaciones en la práctica clínica odontológica identificó que el 74 % de los odontólogos no pide a los pacientes realizar enjuagues orales con soluciones antibacterianas, previo a la consulta odontológica (99). La preocupación por la contaminación dependiente de la producción de aerosoles en la práctica odontológica ha existido por más de cinco décadas (100). Actualmente, el interés se ha acrecentado ante la nueva pandemia, aunque a la fecha no hay ningún caso documentado de transmisión de la enfermedad por aerosoles en la práctica dental.

Una de las maneras más eficientes de disminuir las proporciones de microorganismos en los aerosoles son los enjuagues preprocedimiento, pues estos logran una reducción promedio del 68,4 % en las unidades formadoras de colonias bacterianas; hay una moderada evidencia de que el uso de enjuague bucal con clorhexidina (0,12 y 0,2 %), aceites esenciales, cloruro de cetilpiridinio (CPC) (0,05 %, 0,075 %) y productos herbales usados antes de los procedimientos odontológicos reduce el número de unidades formadoras de colonias (UFC) (96), pero estudios similares con virus no han sido realizados. A la fecha, tampoco hay evidencia de buena calidad que evalúe la efectividad clínica del uso de enjuagues bucales antes de procedimientos odontológicos con soluciones antisépticas para el SARS-CoV-2 (101). Las sustancias más consideradas para tal fin, en los diferentes protocolos para el manejo de pacientes en la consulta odontológica durante la pandemia, se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Antisépticos potencialmente eficaces en la reducción de la carga viral del SARS-CoV-2 en saliva. Protocolos recomendados en la literatura

| Antiséptico | Mecanismo de acción | Acción microbicida | Acción en virus con envoltura | Evidencia directa en SARS-CoV-2 | Recomendaciones en la literatura y protocolos de agremiaciones científicas |
|--------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂) | Agente oxidante | Grampositivos Gramnegativos Bacterias esporuladas Virus Levaduras | MERS SARS SARS-CoV-2 | In vitro H ₂ O ₂ al 3 % y al 1,5 %. Actividad virucida mínima después de 15 y 30 segundos de contacto con la cepa SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 (205). H ₂ O ₂ al 1,5 % (producto comercial). Reducción mínima con un tiempo de exposición de 30 s en 4 cepas del SARS-CoV-2, en condiciones que imitan las secreciones nasofaríngeas (206). | H ₂ O ₂ al 3 % para la realización de lavados nasales (nebulización 2 veces al día) y orales (3 veces al día), en pacientes que presenten los primeros síntomas de infección por SARS-CoV-2 (113). En la atención en odontología: Enjuague preoperatorio con peróxido de hidrógeno al 1 % (197-200) o al 1,5 %* (201-203). |

| Antiséptico | Mecanismo de acción | Acción microbicida | Acción en virus con envoltura | Evidencia directa en SARS-CoV-2 | Recomendaciones en la literatura y protocolos de agremiaciones científicas |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yodopovidona (C₆H₉I₂NO) | Agente oxidante | Grampositivas Gramnegativas Bacterias esporuladas Hongos Protozoos Virus | H5N1 H5N3 H7N7 H9N2 Virus de la influenza A Enterovirus Coxsackie Ankara Ébola SARS-CoV MERS-CoV SARS-CoV-2 | <p>In vitro en superficies 0,5 %, 1 % y 1,5 % inactivan completamente el SARS-CoV-2, aislamiento USA-WA1/2020 a los 15 segundos de contacto (140).</p> <p>Ensayos de suspensión in vitro Solución antiséptica (10 %), limpiador cutáneo (7,5 %), enjuague bucal y gárgaras (1 %) y spray para la garganta (0,45 %). Actividad virucida ≥ 99,99% contra el SARS-CoV-2, dentro de los 30 s siguientes al contacto (207). Yodopovidona al 0,5 %, 1,25 % y 1,5 %. Inactivación completa de la cepa SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 (205). Yodopovidona al 1 % (en un producto comercial) en 4 cepas del SARS-CoV-2, en condiciones que imitan las secreciones nasofaríngeas. El tiempo de exposición de 30 s redujo la infectividad viral hasta 3 órdenes de magnitud con respecto a los niveles de fondo (140).</p> <p>In vivo 4 pacientes COVID-19+: 1 %, 15 ml, disminución significativa de hasta por 3 horas (142).</p> | <p>-Diluciones de 1:2 a 1:100, a partir de la solución cutánea comercialmente disponible al 10 % p/v (121). -Administración de rutina de yodopovidona, indicada principalmente en pacientes sintomáticos infectados por el SARS-CoV-2, en especial durante la primera semana después de la aparición de los síntomas, cuando las cargas virales en saliva son más altas (141). -Uso en forma de enjuague, gárgaras o spray nasal en mucosa oral, orofaríngea y nasofaríngea, antes de procedimientos sobre el tracto aerodigestivo alto que incluye intubación, procedimientos en odontología, endoscopia y broncoscopia (149). -Usarse durante la pandemia en todos los pacientes (asintomáticos, con sospecha y confirmados para el COVID-19) (149).</p> <p>En la atención en odontología: Enjuague preoperatorio con yodopovidona, entre el 0,2 % y el 1 %* (197-201) o al 2 % (202).</p> |

| Antiséptico | Mecanismo de acción | Acción microbicida | Acción en virus con envoltura | Evidencia directa en SARS-CoV-2 | Recomendaciones en la literatura y protocolos de agremiaciones científicas |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ácido hipocloroso (HOCl) | Agente oxidante | Grampositivas Gramnegativas Virus | Virus del herpes simple-1 Virus respiratorio sincitial Virus de la influenza A Coronavirus humano 229E | Inexistente | No fue recomendado en ninguno de los protocolos revisados. |
| Cloruro de cetilpiridinio CPC (C₂₁H₃₈ClN) | Desplazamiento de cationes y neutralización de cargas negativas de grupos -COO de proteínas de la membrana ⁻ | Grampositivas Gramnegativas Hongos Virus | Virus de la influenza HVB | Inexistente | En la atención en odontología: Enjuague preoperatorio con cloruro de cetilpiridinio del 0,005 al 0,1 % (199), del 0,05 % al 0,1 %* (197,198, 201). |
| Clorhexidina (C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀) | Desplazamiento de aniones presentes en proteínas de la membrana | Grampositivas Gramnegativas Hongos Levaduras Virus con envoltura | VHS Citomegalovirus Influenza A Parainfluenza VHB VIH-1 VHS-1 SARS-CoV-2 | In vitro: Clorhexidina al 0,2% en una base no alcohólica (producto comercial) en 4 aislados de SARS-CoV-2, en condiciones que imitan las secreciones nasofaríngeas. Actividad virucida con un tiempo de exposición de 30 s (206). In vivo 2 pacientes COVID-19+ hospitalizados. Resultados contradictorios | Gárgaras antes, durante y después de la inducción y estabilización de los pacientes hospitalizados (195). En la atención en odontología: Enjuague preoperatorio con clorhexidina al 0,2 %, con o sin alcohol (202). |

Con relación al tiempo que se debe mantener el antiséptico en la boca, en todos los protocolos se recomienda usarlo antes de cualquier procedimiento odontológico, en forma de enjuague bucal, de 30 segundos (197,198) a 2 minutos (202).

* Como alternativa, se propone un protocolo de enjuagues con dos antisépticos diferentes: el primero, con peróxido de hidrógeno al 1 %, durante 1 minuto, seguido por el uso de gluconato de clorhexidina al 0,2 %, por 2 minutos (201).

Para la atención pediátrica, se recomienda realizar higiene oral por medio de un adecuado cepillado y, si el niño lo tolera, hacer un enjuague oral por un minuto con yodopovidona entre el 0,2 y el 1 %, con cloruro de cetilpiridinio al 0,05 % hasta 0,1 % o con peróxido de hidrógeno al 1 % (204).

Dada la posible llegada del virus a la cavidad oral, desde las vías respiratorias altas a través de la orofaringe, se sugiere combinar el enjuague bucal y las gárgaras con la solución antiséptica de elección.

Fuente: elaboración propia.

Peróxido de hidrógeno

Generalidades

Los agentes oxigenados como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), peroxiborato de sodio tamponado y peroxicarbonato son recomendados para uso a corto plazo como desinfectantes. El peróxido de hidrógeno, particularmente, puede ser visto como un desinfectante natural porque después de su uso se descompone rápidamente en productos no tóxicos (agua y oxígeno). Fue sintetizado por primera vez en 1818 por Louis Jacques Thénard, por reacción entre el ácido nítrico y el peróxido de bario, pero actualmente se produce a partir de la antrahidroquinona, en cuanto esta reacciona con oxígeno bajo presión, lo cual genera peróxido de hidrógeno y antraquinona. Es un líquido de color azul claro que cuando es diluido toma aspecto incoloro; es soluble en agua y está compuesto por hidrógeno y oxígeno. Su fórmula es H_2O_2 (102).

El peróxido de hidrógeno es un agente oxidante que reacciona cuando entra en contacto con materia orgánica, metales y soluciones alcalinas por producción de radicales libres hidroxilo que reaccionan con lípidos, proteínas y ADN (102). Un mecanismo de acción antibacteriano de este compuesto es la liberación de oxígeno después de ser descompuesto por acción enzimática de la catalasa o enzimas similares; esta liberación de oxígeno tiene efecto tóxico sobre microorganismos anaerobios y, por lo tanto, su viabilidad disminuye (102).

También se ha encontrado que el H_2O_2 produce daño al ADN por oxidación, inducido por las especies reactivas del oxígeno que son liberadas cuando el peróxido de hidrógeno es degradado. Los radicales libre de oxígeno son moléculas con electrones no apareados que contienen oxígeno. El peróxido de hidrógeno normalmente es reducido a agua (H_2O), pero algunos iones metálicos, como hierro, cobre y titanio, pueden contribuir a la producción de radicales libres hidroxilo (OH^\cdot), que son muy reactivos y pueden dañar los tejidos (103).

Una característica importante del peróxido de hidrógeno es su alta inestabilidad. Se puede degradar por catálisis, exposición a la luz, el movimiento y la temperatura. Sin embargo, sus propiedades oxidantes hacen que sea utilizado

de manera habitual en cosméticos, blanqueadores, dentífricos y detergentes. También ha sido utilizado como solución antiséptica para la desinfección de heridas. En odontología ha sido ampliamente utilizado para blanqueamiento dental y el cuidado posterior a cirugías orales (102). Su efecto antibacteriano, al usarse junto con el cepillado dental en el control del acúmulo de biopelícula e inflamación dental, no es claro por la inconsistencia de los resultados en diferentes estudios (104).

Actividad microbicida

La acción antiséptica y antimicrobiana del peróxido de hidrógeno, aun cuando se considera de amplio espectro, es mayor para grampositivos que para gramnegativos. También incluye bacterias esporuladas, virus y levaduras.

Los niveles variables de catalasa y otras peroxidases en los microorganismos explican los diversos grados de tolerancia que se pueden presentar a este agente, especialmente a concentraciones bajas (de 3 % a 6 %) (105,106). Por lo tanto, la concentración en la cual es usada determina su efecto antiséptico, al ser bactericida entre el 3 y 6 %; esta concentración tiene bajo efecto sobre esporas y necesita tiempos de contacto más prolongados. Por el contrario, las soluciones de concentraciones altas (de 10 % a 30 %) han mostrado efecto rápido *in vitro* sobre esporas (107).

Como desinfectante, el H_2O_2 a bajas concentraciones (0,5 %) tiene efecto bactericida contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus hirae* y *Pseudomonas aeruginosa*. En concentraciones entre 0,25 % a 3 % su actividad contra *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus hirae* es más efectiva cuando se formula con concentraciones bajas de cloruro de benzalconio, alcohol graso etoxilado y alcohol etílico. De igual manera, al combinarlo con compuestos como ácido láctico, benzoato de sodio, polímero catiónico y ácido salicílico, mejora su actividad contra bacterias catalasa positivas (108).

Actividad virucida

Debido a que se ha encontrado evidencia de que virus como el CoV humano, el MERS y el SARS pueden persistir en superficies inanimadas de metal, vidrio y plástico por más de nueve días y a que estos se pueden inactivar de manera

efectiva mediante procedimientos de desinfección con agentes como el etanol entre el 62 y el 71 %, el hipoclorito de sodio y el peróxido de hidrógeno al 0,5 %, entre otros, se considera que su uso puede ser clave en la prevención de la diseminación del SARS-CoV-2, especialmente teniendo en cuenta que por tratarse de una infección nueva no se dispone de terapéutica específica (109).

Algunos estudios han encontrado que el peróxido de hidrógeno es efectivo para la inactivación del coronavirus canino cepa I-71, del coronavirus humano cepa 229E y del SARS-CoV aislamiento FFM-1 en superficies inanimadas, cuando aquel es probado en concentraciones que están entre 0,001 % y el 1 %, de forma dosis dependiente, con tiempos de exposición entre 1 y 10 minutos. Las concentraciones menores son las que requieren mayor tiempo de exposición (110-112).

La inactivación del SARS-CoV en superficies inanimadas con el uso de peróxido de hidrógeno ha llevado a que también sea sugerido para reducir el tiempo de hospitalización y las complicaciones (113). Aun cuando el efecto antiséptico no ha sido probado en mucosas, se presume su efectividad por los resultados ya mencionados sobre superficies inanimadas. Esta podría ser no solamente atribuida a la oxidación y remoción mecánica de materia orgánica, sino también al tiempo que proporciona a la respuesta inmune innata antiviral para la sobreexpresión de TLR3 (114). Esto reduce el avance de la infección hacia el tracto respiratorio inferior (113).

Con este propósito y con los supuestos anteriores, se ha recomendado el uso de H₂O₂ al 3 % para la realización de lavados nasales y orales en pacientes que presenten los primeros síntomas de infección por el SARS-CoV-2, en quienes ya se haya realizado el diagnóstico. También para pacientes que ya tienen síntomas francos de la enfermedad, quienes están en cuarentena en casa y en los pacientes hospitalizados que no necesitan cuidados intensivos (113). Se sugiere que los lavados bucales sean realizados tres veces al día, mientras que para la mucosa nasal deben realizarse por nebulización dos veces al día, por tratarse de una membrana de mayor sensibilidad, en la cual no se ha encontrado daño con este esquema terapéutico que aún necesita mayor evidencia (113).

De manera similar, el peróxido de hidrógeno ha sido recomendado para el control de la diseminación del SARS-CoV-2 a través de los aerosoles gene-

rados en los consultorios odontológicos, teniendo en cuenta lo ya expuesto sobre su efectividad frente a otros tipos de coronavirus y su inocuidad sobre membranas mucosas; sin embargo, hasta ahora su capacidad en este contexto específico no ha sido evaluada, la evidencia que respalda la eficacia de los enjuagues preoperatorios en odontología es moderada y ha estado restringida a la microbiota bacteriana y a unos recientes estudios *in vitro* (205, 206) con resultados poco satisfactorios. En este sentido, la generación de estudios que evalúen el efecto del peróxido de hidrógeno en enjuague sobre diversas cepas del SARS-CoV-2 *in vivo* es una prioridad.

Yodopovidona

Generalidades

La yodopovidona es una mezcla de yodo con el polímero soluble en agua polivinilpirrolidona (PVP) complejo, que es menos tóxico que la tintura de yodo que produce quemaduras. La preparación para su uso como antiséptico consiste en un complejo de polivinilpirrolidona (que no tiene actividad microbica), yoduro de hidrógeno y yodo libre. La acción antimicrobiana de la yodopovidona se produce después de que el yodo libre (I₂) se disocia del complejo polimérico y penetra en los microorganismos, a través de la formación de poros que generan interfaces sólido-líquido en la membrana lipídica. Esto causa la pérdida de citosol y ocasiona la muerte del microorganismo. Además de matar a la bacteria, la yodopovidona también inhibe la liberación de factores de virulencia, tales como exotoxinas, endotoxinas y proteasas tisulares. Adicionalmente, oxida ácidos nucleicos y proteínas, lo que produce denaturación enzimática y bloqueo de las vías metabólicas de los microorganismos (115).

A través de esta actividad sobre las proteínas, las formulaciones de yodopovidona muestran propiedades antivirales por inhibición de enzimas esenciales, como la neuraminidasa, que bloquea la liberación del virus de la célula del huésped, lo cual previene la posterior diseminación a células no infectadas. También inhibe la hemaglutinina viral, que resulta en el bloqueo de la unión del virus al receptor sobre la célula huésped. Tiene acción sobre proteí-

nas de superficie, esenciales para la diseminación de virus encapsulados (116). El hecho de que algunos tipos de virus sean sensibles o resistentes depende de si son encapsulados o no. Esto sugiere que existen mecanismos específicos contra ciertos tipos de virus (117). Posiblemente, por esta amplia variedad de mecanismos de acción y múltiples blancos en los patógenos, no se encuentran reportes de resistencia de microorganismos desarrollada en respuesta a tratamientos con yodopovidona (118).

La liberación lenta del yodo unido al PVP en la solución reemplaza el yodo consumido en la actividad germicida, por lo cual se asegura una eficacia de largo término durante la replicación de los microorganismos, así como una mejor tolerancia de los pacientes por su baja capacidad de producir irritación (119,120). Su uso en dilución aumenta la actividad microbica, por lo cual se recomienda usar diluciones de 1:2 a 1:100, a partir de la solución cutánea comercialmente disponible al 10 % p/v (121). La yodopovidona es bien tolerada por la mayoría de pacientes, particularmente cuando esta se aplica en la piel (122). Rara vez se ha asociado con dermatitis alérgica o de contacto y las reacciones urticariales o anafilácticas han sido excesivamente raras. El uso de 6,9 g de yodopovidona aplicada en las manos y antebrazos por cinco minutos es seguro para la salud humana. Sin embargo, por largo tiempo, causa disfunción de la tiroides. Por esta razón, los pacientes que reciben yodopovidona por largos periodos deben ser cuidadosamente monitoreados (123).

Actividad microbica

La yodopovidona es considerada uno de los antisépticos de más amplio espectro por ser eficaz contra bacterias grampositivas y gramnegativas, bacterias esporuladas, hongos, protozoos y virus (124); los estudios clínicos demuestran su efectividad bactericida. En un estudio prospectivo aleatorizado se probó la eficacia de un enjuague de yodopovidona en pacientes que requirieron ventilación. En comparación con el grupo control, significativamente, menos pacientes tratados con yodopovidona desarrollaron neumonía asociada al uso del ventilador (125). En otro estudio aleatorizado se mostró la eficacia de la limpieza de la cavidad oral con yodopovidona para reducir los recuentos de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en pacientes que requerían

intubación endotraqueal (126). El uso profiláctico de gárgaras de yodopovidona reduce el riesgo de neumonía intrahospitalaria, al erradicar bacterias en la faringe antes de la intubación y en la punta del tubo después de la extubación (127). En estudios que prueban la eficacia en su uso en forma de gargarismos se ha demostrado que esta reduce la incidencia hasta en un 50 % de enfermedades respiratorias agudas y los episodios de infección en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas (128).

El efecto bactericida de la yodopovidona al 1 % ha sido demostrado hasta por cuatro horas, usado como enjuague bucal en pacientes con diferentes grados de higiene oral, antes de procedimientos odontológicos (129). Los estudios demuestran que el uso local de yodopovidona en gárgaras o limpieza oral es efectivo para reducir la carga de bacterias con potencial patogénico y para minimizar los riesgos de infección respiratoria de origen bacteriano, adquirida en la comunidad o en el ámbito hospitalario (130).

Actividad virucida

A diferencia de las investigaciones sobre el efecto bactericida de la yodopovidona, su acción virucida ha sido probada *in vitro*, pero no se han reportado estudios clínicos. Al llevar a cabo un procedimiento estandarizado *in vitro* con yodopovidona, en presentación para gárgaras, inactivaron un panel de virus que incluye adenovirus, paperas, rotavirus, polio, coxsackie, rinovirus, VHS, rubeola sarampión influenza y VIH (131). Productos con base en yodopovidona, que incluyeron gárgaras y atomizador para garganta, demostraron rápida actividad antiviral contra una cepa altamente patógena (H5N1) y de baja patogenicidad (H5N3, H7N7 y H9N2) de virus de influenza A aviaria, con solo diez segundos de incubación (132). La yodopovidona en una concentración de 1,56 mg/ml inhibió la infección en células MDCK de cepas de virus de influenza A humanos y aviarios (H1N1, H3N2, H5N3 y H9N2), lo que puede ser útil para prevenir la infección y evitar la diseminación de virus de influenza aviarios y humanos (116).

Estudios *in vitro* han demostrado que la yodopovidona es eficaz en el lavado de manos contra el norovirus murino (115,133), enterovirus y coxsackievirus (123). Su uso en diferentes presentaciones como yodopovidona al 4 %

en limpiador de piel, al 7,5 % en limpiadores quirúrgicos y en enjuague al 1 % es efectivo contra el virus vacunal modificado Ankara (usado como referencia para probar la actividad contra virus encapsulados) y el MERS-CoV, dentro de los quince segundos de aplicación del producto no diluido (134). Las dos formas de uso en la piel han sido efectivas contra el virus del Ébola (135).

Los estudios realizados durante los brotes epidémicos del SARS-CoV y el MERS-CoV han mostrado la efectividad de productos antisépticos basados en yodopovidona. El tratamiento del SARS-CoV con yodopovidona al 0,47 % en presentación para gárgaras reduce la capacidad del virus para infectar células Vero *in vitro*, cuando el tratamiento se realiza durante dos minutos. El tratamiento durante un minuto no elimina completamente la infectividad viral (136). También se ha probado la eficacia en la disminución de recuentos bacterianos contra *Streptococcus (S.) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y en la reducción del título viral del SARS-CoV, el MERS-CoV, rotavirus y virus de influenza H1N1, utilizando yodopovidona para gárgaras al 7 %, diluido 1:30 en agua (con una concentración final de 0,23 %), después de quince segundos de exposición (137).

De manera reciente y debido a la pandemia, se han realizado pruebas *in vitro* del SARS-CoV-2. Se probaron composiciones de yodopovidona desarrolladas usando tecnología de formación de gel para uso tópico en atomizador nasal y en gotas oftálmicas. Ambos productos inactivan rápidamente el SARS-CoV-2 de una manera dosis y tiempo dependiente e inhiben la infección viral de células Vero. No se observó toxicidad para las formulaciones usadas. Una inactivación significativa fue notada con preincubación del virus con estas formulaciones, a la más baja concentración utilizada. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos (138).

Un nuevo producto a base de yodo, diseñado para uso en superficies interiores y exteriores, mostró ser efectivo para inactivar el virus de una manera tiempo dependiente al reducir al 99 % el título viral, después de treinta minutos y por debajo del límite de detección después de sesenta minutos (139).

Soluciones de yodopovidona para uso oral probadas *in vitro*, en concentraciones del 0,5 %, 1 % y 1,5 %, inactivan completamente el SARS-CoV-2, en aislamiento USA-WA1/2020 a los quince segundos de contacto. Este importante hallazgo justifica el uso de enjuagues orales con yodopovidona antes de

procedimientos odontológicos para pacientes y personal de salud durante la pandemia por el COVID-19 (140).

De manera indirecta, un estudio *in vivo* mostró que gárgaras con 30 ml del producto (70 mg/ml) diluido 1:30 pueden prevenir el resfriado común e influenza, ya que disminuyó el porcentaje de ausencia en una escuela de educación media en comparación con los que no lo usaron. Adicionalmente, es más satisfactorio en términos de sabor, sensación y olor, después de su uso, que otros antisépticos (141). Las gárgaras con yodopovidona pueden prevenir o reducir la incidencia de infección a través de transmisión por gotas y reducir la carga bacteriana oral (130).

El artículo más recientemente publicado evalúa *in vivo* en cuatro pacientes positivos para el COVID-19 el uso de yodopovidona al 1 %, 15 ml por un minuto, en la reducción de la carga viral en saliva. Los resultados muestran una disminución significativa de hasta por tres horas, por lo que se recomienda la administración de rutina de yodopovidona, indicada principalmente en pacientes sintomáticos infectados por el SARS-CoV-2, en especial durante la primera semana después de la aparición de los síntomas, cuando las cargas virales en saliva son más altas. Los autores resaltan que, basados en estos resultados preliminares y teniendo en cuenta que por el tamaño de la muestra no se pueden considerar posibles factores de confusión, se deben iniciar estudios clínicos que confirmen estos hallazgos iniciales (142). Estos resultados sugieren que la yodopovidona puede proveer una higiene protectora en la orofaringe para individuos que tienen alto riesgo de exposición a patógenos orales y respiratorios. El uso de yodopovidona por corto tiempo no produce irritación de la mucosa oral ni efectos adversos, como cambios en la coloración de los dientes y lengua ni cambios en el sentido del gusto (143) ni alteraciones en las restauraciones de resinas en niños (144).

No se conoce la duración exacta de la acción virucida de la yodopovidona una vez se aplica en la mucosa ni el tiempo para la recuperación de la carga viral en el pretratamiento después de aplicarlo. Aunque no hay ensayos *in vitro* ni *in vivo* que prueben que el uso de yodopovidona puede reducir la infección cruzada entre pacientes y proteger a trabajadores y cuidadores de salud, por extrapolación de hallazgos más *in vitro* que *in vivo*, por el bajo riesgo de su

uso, bajo costo y aplicabilidad mundial se propone la yodopovidona en atomizador nasal y enjuague bucal, durante la actual pandemia por el COVID-19.

Teniendo en cuenta que *in vitro* se ha demostrado que el COVID-19 es vulnerable a la oxidación, se recomienda el uso de yodopovidona al 0,2 %, con el propósito de reducir la carga viral en la saliva (145). En las consideraciones para el manejo de pacientes para cirugía oral y maxilofacial en la era del COVID-19, se plantea que las preparaciones de yodopovidona del 0,23 % al 1 % (146) por vía oral o nasal, durante dos minutos en pacientes sospechosos y confirmados para el COVID-19, pueden potencialmente disminuir la infectividad viral (147,148).

Con estas consideraciones y ante la emergencia actual, se ha propuesto un protocolo de rutina con solución de yodopovidona al 0,5 % (0,55 mg/ml de yodo disponible) para uso en forma de enjuague, gárgaras o spray nasal en mucosa oral, orofaríngea y nasofaríngea, antes de procedimientos sobre el tracto aerodigestivo alto que incluyen intubación, los odontológicos, endoscopia y broncoscopia. Se sugiere que este debe desarrollarse durante la pandemia para todos los pacientes (asintomáticos, con sospecha y confirmados para el COVID-19) y para el personal de salud que tiene contacto cercano con estos. La terapia preventiva con yodo debe hacerse dentro de los límites de seguridad y teniendo en cuenta las contraindicaciones de su uso. La intervención es barata, de bajo riesgo y potencialmente fácil de desarrollar a escala mundial (149).

Se deben excluir pacientes con historia de alergia a la yodopovidona o a sus excipientes, como son la sal amoniacal y el fosfato de hidrógeno de sodio dodecahidratado, con todas las formas de enfermedad de tiroides o actual tratamiento radioactivo con yodo, terapia con litio, embarazo, falla renal y dermatitis herpetiforme. Tampoco debe usarse de manera prolongada en niños, pero puede aplicarse en episodios únicos, por ejemplo, un tratamiento dental (149).

Ácido hipocloroso / Solución salina

Generalidades

El ácido hipocloroso (HOCl) también se conoce como ácido clorhídrico (l), cloranol, clorato de hidrógeno, hipoclorito de hidrógeno, hidróxido de cloro, agua electrolizada, agua electrolizada en la oxidación y agua electroactivada (150).

Fisiológicamente, el HOCl se produce naturalmente en las células de inmunidad innata, mediante una cadena de reacciones dependientes del oxígeno conocidas como *explosión respiratoria*, cuyo propósito es matar los patógenos invasores y controlar la infección. El anión más abundante en humanos es el cloruro (Cl^-), que es necesario para la función de las células del sistema inmune innato. Se ha determinado que el neutrófilo en reposo tiene una alta concentración de Cl^- , que se moviliza a través de la membrana lipídica hidrofóbica de las células, cuyo intercambio y la activación de reacciones enzimáticas media la formación de ácido hipocloroso dentro de los fagosomas (151).

El poder altamente destructivo del HOCl como agente oxidante no selectivo se le ha atribuido por su capacidad para oxidar nucleótidos, activar enzimas latentes, fragmentar proteínas, alterar el sistema de transporte de electrones y romper membranas celulares y membranas basales (152). Por lo tanto, se describe como un ion no disociado dependiente del oxígeno, altamente inestable, reactivo y oxidante, no disociado del cloro y directamente responsable de la acción bactericida rápida, quimiotáctica y de amplio espectro de los compuestos derivados del cloro (153).

Las soluciones de HOCl no son muy estables debido a diversos factores ambientales, especialmente la presencia de compuestos orgánicos e iones inorgánicos, que resultan en un consumo rápido de estos por reacciones de oxidación. Industrialmente, el HOCl se produce de la unión del óxido de cloro ácido con agua que debe ser pura, preferiblemente de un sistema de purificación de agua, con el menor contenido posible de compuestos y iones inorgánicos (154). Este se puede generar por electrólisis de cloruro de sodio (NaCl) y agua (H_2O). A pH 5-6, las especies de cloro son casi 100 % HOCl, pero cuando el pH cae por debajo de 5 comienza a convertirse en Cl_2 (gas de cloro). Por encima de pH 6, comienza a convertirse en ion hipoclorito (OCl^-) (150).

Actividad microbicida

El ácido hipocloroso (HOCl) tiene efecto antibacteriano y antiviral, con mayor potencia que el peróxido de hidrógeno (155). Los fagocitos destruyen microorganismos ingeridos por producción de especies reactivas del oxígeno durante el estallido respiratorio, entre las que está el HOCl, el cual se produce a partir de iones de Cl^- y H_2O_2 , usando la enzima mieloperoxidasa. Un neutrófilo activado produce alrededor de $1,6 \times 10^6$ moléculas de HOCl por segundo, y en los fagosomas entre el 28 y 72 % del oxígeno consumido es convertido en HOCl, por lo tanto, se requiere un suministro continuo de cloro para que el HOCl se pueda producir (156).

El uso intracelular del HOCl como microbicida se ha podido demostrar también en células epiteliales, fibroblastos y células hepáticas, en las que se ha reportado una actividad antiviral aumentada en presencia de cloruro de sodio (NaCl), de forma dosis dependiente. Este efecto ha sido probado en virus encapsulados y no encapsulados, en virus ADN (como el virus del VHS-1) y virus ARN (como el virus respiratorio sincitial), el virus de la influenza A y en el coronavirus humano 229E (157) (véase la figura 2, panel [A]).

El efecto antibacteriano del HOCl al 0,05 %, con pH 5,2 y con un tiempo de exposición de un minuto, fue demostrado con diferentes bacterias de interés oral como *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae*, en las que se lograron inhibiciones *in vitro* del 99,9 % (158).

Actividad virucida

El mecanismo de producción del HOCl a partir de un suministro de NaCl constituye la base para la recomendación de uso de lavados nasales y gargarismos con solución salina hipertónica en el 1,5 % y el 3 %, con el supuesto de que las células de la mucosa nasal, faríngea y oral convertirán el NaCl en HOCl, que es el compuesto que realmente ejercerá el efecto antiviral (157). Con el uso de solución salina se ha evidenciado mejoría clínica en pacientes que inician enfermedades virales, como la influenza (159), reflejadas en una

menor necesidad de consumo de medicamentos, menos días de duración de la enfermedad, menores tasas de transmisión, menor eliminación viral (160) y menos desarrollo de fiebre (161,162). También se han demostrado beneficios en casos de sinusitis aguda en niños (163). Todo se suma a que es una medida terapéutica con buena aceptación por parte de los pacientes y un excelente cumplimiento de las recomendaciones de uso (160). Sin embargo, la evidencia necesita mayor desarrollo: por lo tanto, se espera la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Como ya se ha demostrado que el HOCl tiene efecto inhibitorio sobre otros virus, la deducción lógica ha sido que también será efectivo sobre el SARS-CoV-2, aunque este efecto, al igual que su acción específica cuando está en contacto con la saliva, deberá evaluarse cuidadosamente. Se tienen indicios de que la aplicación del HOCl es más efectiva para la prevención de infecciones en comparación con el uso de solución salina en heridas (164), pero esta es tan accesible que su recomendación puede ser de gran impacto. Hacer esta sugerencia de manera amplia solo es viable en la medida en que se compruebe que realmente aporta a la disminución de la transmisión específica del SARS-CoV-2 o al tratamiento de la enfermedad.

Cloruro de cetilpiridinio (CPC)

Generalidades

El CPC es un compuesto de amonio cuaternario monocatiónico: son surfactantes anfotéricos que generalmente contienen un nitrógeno cuaternario, asociado con al menos uno de los sustituyentes hidrofóbicos. Su naturaleza catiónica les permite interactuar con la pared y la membrana celular, desplazando los cationes bivalentes Mg^{2+} y Ca^{2+} (165) y alterando la bicapa lipídica. Esto genera la salida de los componentes citoplasmáticos y la muerte celular por solubilización de las membranas (104). El proceso de estabilización por cationes bivalentes ocurre en bacterias grampositivas y gramnegativas, lo que le da un amplio espectro antibacteriano (165). Por ser un mecanismo de interacciones fisicoquímicas, no se afecta por mutaciones, pues no es susceptible a generar resistencia bacteriana y es independiente de los patógenos (166), aun-

que se ha descrito su incapacidad para penetrar hasta la membrana plasmática de bacterias como la *Pseudomonas aeruginosa* (165). También se utiliza en la prevención de infecciones fúngicas (166).

Además de su capacidad microbicida directa, se ha reportado que el CPC puede modular eventos de señalización asociados con transcripción celular del factor nuclear kappa-B (NF-κB), un mecanismo usado por los virus para aumentar la transcripción génica y, por lo tanto, la replicación viral (167). El CPC formulado como un antibacteriano es frecuentemente encontrado en algunos productos (enjuagues orales, tabletas, desodorantes, y productos para el tratamiento de aftas), en concentraciones que van entre el 0,05 y el 0,1 % (0,5-1mg/ml). Ha sido considerado de uso seguro en humanos cuando se aplica en concentraciones de hasta 1000 µg/ml (166).

Su efecto en la prevención de la formación de biopelícula dental está bien documentado, así como sus efectos secundarios, que incluyen las manchas sobre los dientes (168). Las formulaciones que incluyen mezclas de CPC y clorhexidina al 0,12 %, para mejorar su capacidad microbicida, no producen efectos benéficos y disminuyen su efectividad antiplaca. También se ha reportado que puede incrementar la pigmentación en la lengua y otros efectos secundarios, como la ocurrencia de disgeusia (169). La sustantividad del CPC es de 180 a 300 minutos. La presencia de flúor o alcohol en la formulación no altera su efectividad o la disponibilidad del CPC (170).

Actividad microbicida

La evaluación del CPC como antiséptico oral al 0,05 % sugiere una concentración inhibitoria mínima baja contra bacterias gramnegativas orales, especialmente periodontopatógenos y géneros bacterianos implicados en la producción de halitosis que incluyen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Solobacterium moorei*. En pruebas *in vivo*, se demuestra que el CPC tiene una alta actividad bactericida antimicrobiana (>90%) sobre bacterias de biopelículas supragingivales (171), pero no altera especies bacterianas comensales que compiten con *Streptococcus (S.) mutans* (172) ni introduce cambios en una microbiota gramnegativa asociada a enfermedad gingival y

periodontal, lo que va de acuerdo con los requerimientos de la Asociación Dental Americana (ADA) (173). Los enjuagues orales que contienen CPC alteran la adhesión de *Candida spp.*, en forma de levadura a superficies bióticas y abióticas (172).

Los estudios que han probado enjuagues con CPC, antes de procedimientos odontológicos que utilizan piezas de mano e instrumentos ultrasónicos, han demostrado su efectividad en la reducción del número de unidades formadoras de colonias en aerosoles orales, cuando se usa al 0,05 % (174) o al 0,075 %, combinado con lactato de zinc al 0,28 % y fluoruro de sodio al 0,05 % (175), en comparación con no hacer uso del enjuague preprocedimiento o el uso de agua.

Actividad virucida

La capacidad virucida del CPC ha sido probada especialmente con el virus de la influenza: adicional al rompimiento de las cubiertas virales, reduce la morbilidad y mortalidad asociada a este virus en ratones (166). La aplicación tópica de una formulación de acción dual que contiene CPC, glicerina y goma de xantana, usada para la prevención y tratamiento de la influenza, se ha asociado con una tendencia a la reducción de la gravedad y la duración de tos y molestias en la garganta (176).

Se ha identificado que el CPC puede inhibir el ensamblaje del VHB, mediante la interacción con la proteína viral dimérica de la nucleocápside del virus. Adicionalmente, produce una disminución significativa del VHB en cultivos celulares y una inhibición de su replicación en sistemas de modelado hidrodinámico en ratones (177). Sin embargo, en un modelo de cultivo *in vitro* en células epiteliales y cultivos primarios de fibroblastos humanos, se encontró que citocinas secretadas en el sitio de replicación viral (como IL-1 β y TNF- α) podrían interferir con el efecto antiviral del CPC *in vivo* contra VHS-1 y VHS-2. De este modo, la efectividad del compuesto dependería de que se secreten o no dichos factores (167).

La pandemia generada por el COVID-19 ha abierto una puerta al desarrollo de nuevas drogas, así como a encontrar nuevos usos a las ya existentes. Dentro de los compuestos de amonio cuaternario, formulaciones como el clo-

ruro de amonio, cetilpiridinio y miramistin (un antiséptico tópico con amplia actividad antimicrobiana), representan moléculas de antisépticos muy accesibles, de amplio espectro bien documentado que incluyen actividad antiviral. Los compuestos de amonio cuaternario se han usado en varias ocasiones para el tratamiento del coronavirus; su acción en la desactivación de la cubierta lipídica de virus con envoltura hace pensar que puede ser activo contra el SARS-CoV-2. La pregunta es si compuestos con actividad antiviral *in vitro* se comportan de manera similar *in vivo*, es decir, destruyendo la cápside del virus y acumulándose en los lisosomas o endosomas, para bloquear la entrada viral.

El CPC es una buena opción para iniciar pruebas con el COVID-19, pues es asequible, de fácil consecución en hospitales y para el consumidor. Si se prueba su efecto virucida en el SARS-CoV-2, podría ser una excelente opción para combatir el virus en las vías de entrada, reducir su transmisión en aplicación nasal y en enjuague oral, ya que destruye partículas generadas por diseminación viral si se adiciona a productos como el champú y los jabones (178).

Clorhexidina

Generalidades

Las sales de bisbiguanida se describieron en una primera publicación realizada por un grupo británico en 1954 (179). Desde entonces se han reportado varias actividades farmacológicas como antimaláricas, hipoglicemiantes, antisépticas y antiprotozoicos. La clorhexidina, una sal de bisbiguanida, está conformada por dos anillos 4-clorofenil y 2 grupos biguanida, unidos por una cadena central de hexametileno que le confieren además de la carga positiva una alta alcalinidad (169).

El mecanismo de acción de las bisbiguanidas se fundamenta en la fuerte asociación del grupo biguanida con los aniones expuestos en la membrana y la pared celular del microorganismo, particularmente fosfolípidos ácidos y proteínas. A bajas concentraciones, se unen a pares de cabezas de fosfolípidos adyacentes, cada uno unido a media biguanida, para desplazar cationes bivalentes asociados. Esto disminuye la fluidez de la membrana y altera la regula-

ción osmótica (salida de iones potasio y protones) y la capacidad metabólica de la membrana y las enzimas que contiene la célula (inhibición de la respiración y transporte de solutos). En concentraciones más altas, las interacciones son más fuertes y causan que la membrana adquiera un estado fluido cristalino, que pierda su estabilidad estructural y permita una filtración catastrófica de material celular (165).

La clorhexidina es el antiséptico estándar para la prevención de infecciones. Su forma más usada es el digluconato. Las concentraciones varían desde 0,003 %, en algunos enjuagues orales, hasta el 4 %, en jabones quirúrgicos. Se ha incorporado en múltiples productos de higiene, especialmente en hospitales y en el sector salud. Se encuentra en formulaciones para limpieza de manos y piel, para limpieza de heridas infectadas, cementos quirúrgicos, para usarse como antiséptico tópico, en catéteres de vías centrales, en enjuagues y geles orales y unida a vehículos de liberación lenta. Su uso como agente antiplaca y, por lo tanto, con efectos en la inflamación gingival está claramente documentado (180-182).

Como antiséptico oral, la clorhexidina tiene una mayor sustantividad que otros productos. Una vez se realiza un enjuague, aproximadamente el 30 % del compuesto se retiene en la cavidad oral, a través de interacciones electrostáticas con los grupos ácidos, sobre las macromoléculas de las secreciones mucosas que cubren las superficies orales. El desplazamiento secuencial de la clorhexidina unida a la mucosa oral (ocasionado por cationes bivalentes, como el calcio de la saliva) sugiere el mecanismo de su liberación lenta. Esta lenta liberación se refleja en la alta sustantividad del compuesto, la cual se ha estimado entre 8 y 12 horas. Los dientes no son su sitio principal de retención, al menos cuantitativamente. Si están cubiertos de microorganismos unen menor cantidad del compuesto (183).

Los mecanismos que explican el efecto antiplaca de la clorhexidina incluyen la reducción de la cantidad de bacterias en saliva, el bloqueo de los grupos ácidos de las glicoproteínas salivares (lo que reduce su adsorción a las superficies de los dientes), la unión del compuesto a las superficies de las bacterias presentes en saliva, la interferencia con los mecanismos de adsorción bacteriana a los dientes, la precipitación de factores de aglutinación en saliva y el desplazamiento del calcio involucrado en mantener la placa aglutinada (183).

A bajas concentraciones es bacteriostática y a altas es bactericida. Algunos microorganismos como el *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Enterococcus spp.*, y *Acinetobacter spp.* se han reportado como resistentes. También se ha reportado una potencial reacción cruzada con algunos antibióticos, por lo que su uso no debe ser generalizado: se debe aplicar solo en aquellos casos en que represente un beneficio claro para el paciente (184). Solo un 1,6 % de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes no son susceptibles a la clorhexidina (185).

La clorhexidina indujo resistencia en cuatro especies de microorganismos gramnegativos, relacionados con la ocurrencia de periodontitis: *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium (F.) nucleatum*, *Porphyromonas (P.) gingivalis* y *Prevotella intermedia*, doblando la concentración inhibitoria mínima de 3,9 g/ml a 7,8 g/ml para *F. nucleatum* y *P. gingivalis*, pero no para *S. mutans* aislado de saliva (186).

Actividad microbicida

La clorhexidina tiene efecto contra bacterias grampositivas y gramnegativas, anaerobias facultativas, aerobias, hongos y levaduras y virus con envoltura. Se ha reportado que no es activa contra esporas ni contra micobacterias, ya que estas tienen una barrera impermeable que la clorhexidina no puede atravesar. Las agrupaciones bacterianas que forman biopelículas también pueden sobrevivir a sus efectos (185).

Aunque los estudios de mecanismos de acción de la clorhexidina son bastante antiguos, en este siglo, se han desarrollado múltiples modelos que buscan acercar los resultados a lo que pasa *in vivo*. Estudios en modelos *in situ* de biopelículas protegidas en conjunto con la cuantificación de la viabilidad bacteriana han mostrado resultados variables. Se ha reportado que el efecto bactericida de la clorhexidina sobre biopelículas maduras (con un grosor menor a 65 mm) es menor y superficial, pero que la viabilidad bacteriana se ve significativamente reducida, aunque su resistencia es mayor en placa con relación a los microorganismos salivales en estado planctónico. Se muestra también que la sustantividad del compuesto en la biopelícula es alta (de 5 a 7 horas), lo que podría llevar a una disminución en la tasa de crecimiento y a

un posible papel de la biopelícula como reservorio del agente antimicrobiano (187).

En relación con la disminución de la carga bacteriana en los aerosoles generados en la práctica odontológica, se ha demostrado que la clorhexidina al 0,2 % o al 0,12 % es eficaz cuando se usa en procedimientos que utilizan raspadores odontológicos (188,189) o equipos de pulido con aire (190,191). Se encontró que su uso disminuye la proporción de *Fusobacterium spp.* en salpicaduras, aunque para *Capnocytophaga spp.* hay un aumento, comparado con el grupo control (174).

Actividad virucida

Se ha descrito una limitada función de inactivación viral y una ausencia de efecto virucida con el uso de clorhexidina y otros desinfectantes fenólicos (192). Basados en esta observación, múltiples protocolos para el tratamiento del SARS-CoV-2 descartan la clorhexidina como un ingrediente activo útil para la desinfección. A la fecha, no se halló ninguna publicación que pruebe su efectividad o ineffectividad, por lo que se analizará de acuerdo con su acción sobre virus de características similares al SARS-CoV-2, específicamente a la presencia de envoltura.

En 1990, se realizó un estudio para establecer la eficacia antiviral *in vitro* de la clorhexidina al 0,12 %, probada en virus que afectan la cavidad oral. Se probó en VHS, citomegalovirus (CMV), virus de la Influenza A, parainfluenza, poliovirus y VHB. Los resultados llevaron a concluir que el enjuague era activo contra todos los virus, excepto contra poliovirus, y que la actividad aumentaba con el tiempo de exposición; el efecto ocurría muy rápido: a los 30 segundos ya se mostraban reducciones del 59 % para parainfluenza, y de 99,7 % para el CMV. El mejor ejemplo del aumento de la actividad con el tiempo de exposición fue para la parainfluenza, que disminuyó en un 59 % a los 30 segundos, en un 91 % a los 5 minutos y en un 99 % a los 15 minutos. Sin duda, se observaron variaciones en las respuestas al antiséptico, ocasionadas posiblemente por diferencias en las estructuras físicoquímicas de la envoltura de los virus. Se propuso, entonces, que la clorhexidina ejercía su efecto en las

envolturas de los virus y que su ausencia en el polio era la responsable de su ineficacia (193).

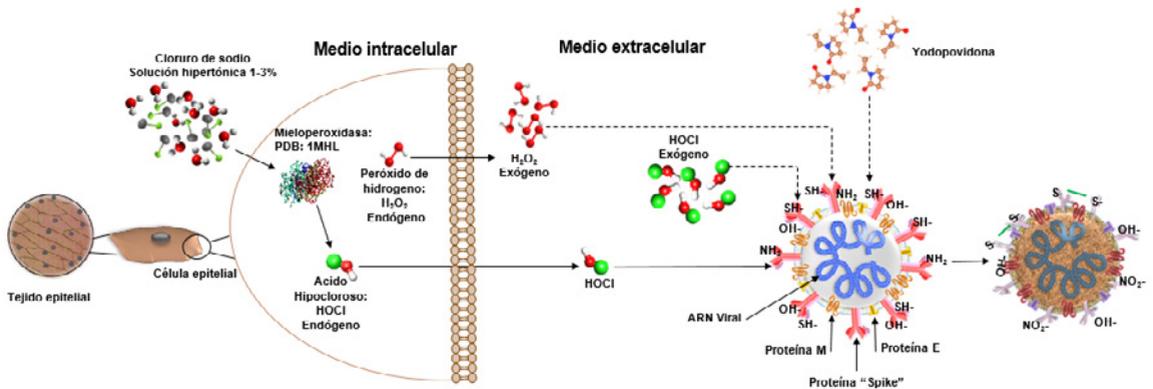
Más recientemente, se desarrolló una investigación *in vitro* para comparar los efectos antivirales de dos diferentes formulaciones comerciales de clorhexidina, en dos tipos de virus con envoltura, de importancia en la consulta odontológica: VIH-1 y VHS-1. Se reporta que incluso diluciones altas (1:4) de clorhexidina inhibieron al VIH-1 y que la formulación concentrada inhibió totalmente al VHS-1, pero no las diluidas. Sin embargo, los autores aclaran que los métodos *in vitro* no siempre permiten predicciones del comportamiento *in vivo* de los productos, por lo que se sugiere la confirmación de los resultados antes de sacar conclusiones clínicas (194).

Se propone entonces que la clorhexidina ejerce su efecto antiviral sobre las envolturas de virus y que su ausencia (en el poliovirus y el norovirus murino) era la responsable de su ineficacia (133,193). Con base en el principio de la eficacia de la clorhexidina en virus con envoltura, se ha propuesto un protocolo preoperatorio para la optimización del control de infecciones en el quirófano, durante la pandemia por el COVID-19, que incluye la utilización de clorhexidina en paños desechables y en gárgaras, antes, durante y después de la inducción y estabilización de los pacientes (195).

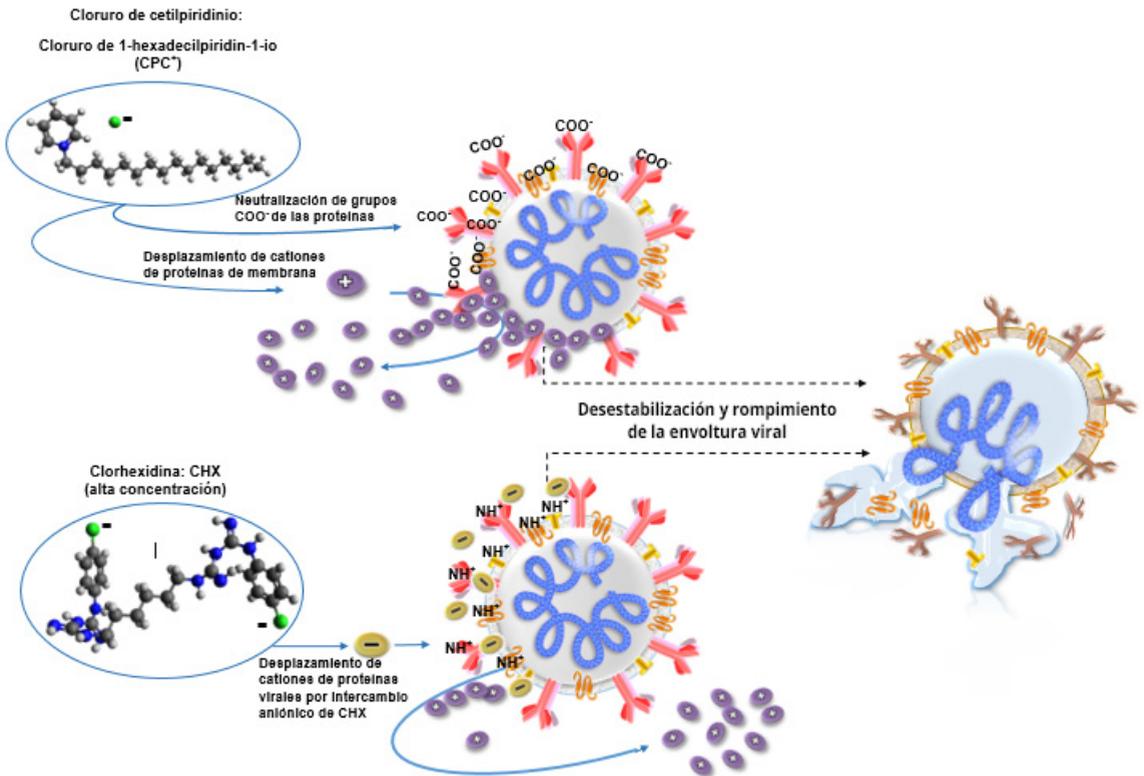
Recientemente, se publicó un estudio no controlado en dos pacientes positivos para el COVID-19 hospitalizados, en los que se probó el efecto de la clorhexidina sobre la carga viral del SARS-CoV-2 en la saliva. La clorhexidina se usó al 0,12 %, 15 ml durante 30 segundos, en los días 3 y 6 de hospitalización. Se tomaron muestras de saliva entre 1 y 4 horas después de realizado el enjuague. Los resultados muestran una disminución significativa de la carga viral hasta por 2 horas, luego de las cuales aumenta nuevamente el recuento de virus en la saliva. Aunque son prometedores, los resultados del presente estudio deben evaluarse cuidadosamente, pues no solo el número de pacientes es insignificante, sino que el diseño no permite sacar conclusiones *per se*. Primero, no hay control para descartar el simple efecto mecánico del enjuague, pues la primera medición se hace una hora después de realizado; además, se reportan problemas en la toma de la muestra de los 6 días, lo que indicaría, según los autores, la diferencia de resultados obtenidos en el día 3, cuando la efectividad es palpable, y en el día 6 cuando no lo fue (196).

Los mecanismos de la actividad microbicida y virucida (figura 2) de estos cinco antisépticos que han sido usados tradicionalmente como enjuagues orales para el control de otras enfermedades infecciosas, como la caries y la enfermedad periodontal, permiten sugerirlos como una opción para disminuir el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2, especialmente en los aerosoles que se generan durante la consulta odontológica, tanto en pacientes como en el personal de salud.

Figura 2. Mecanismo de acción de los antisépticos más recomendados para la descontaminación oral como estrategia para disminuir el riesgo de diseminación del SARS-CoV-2



Nota: [A]. Los grupos -R de los aminoácidos de las proteínas virales -SH (tiol), -OH (hidroxilo) y -NH₂, -NRH₂, -NR₂ (amino), que no se encuentran comprometidos en los enlaces covalentes de la estructura primaria, son susceptibles a la oxidación por agentes como el H₂O₂ (peróxido de hidrógeno), el HOCl (ácido hipocloroso) y la C₆H₉I₂NO (yodopovidona). Los grupos -SH vecinos se oxidan a -S-S- y los grupos -NH₂ a -NO₂. Esto conduce a cambios en las estructuras terciaria y cuaternaria de las proteínas, causando la ruptura de la membrana y alteración de la función.



Nota: [B]. El $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{ClN}$ (cloruro de cetilpiridinio) y la $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_{10}$ (clorhexidina), por su naturaleza catiónica y aniónica, producen desplazamiento de cargas positivas ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{ClN}$) o negativas ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_{10}$), presentes en la membrana viral. En el caso del $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{ClN}$, además del desplazamiento de cationes, se produce la neutralización de cargas negativas de grupos $-\text{COO}^-$ de las proteínas. En ambos casos, la alteración de la membrana viral conduce a su ruptura.

Fuente: elaboración propia.

Recomendaciones finales

Cabe resaltar que las recomendaciones de uso de antisépticos de esta publicación se hacen considerando la fisiopatología del COVID-19. Si se tiene en cuenta la expresión de los receptores, para inhibir la infección por el SARS-CoV-2 en sistemas del organismo, desde los cuales puede llegar a la saliva y empezar la dinámica de la transmisión del virus, aunque no hay evidencia directa de buena calidad, se deben seguir las indicaciones de uso de enjuagues antisépticos como conducta general incluida en los esquemas de higiene oral regular; las recomendaciones se basan en los mecanismos de acción y otras características importantes, como la substantividad.

Si se tiene en cuenta la saliva como posible ruta de contagio y el alto número de casos de personas asintomáticas de quienes se tienen pocos datos acerca de su potencial de infección, la reducción en el número de microorganismos aerosolizados debe ser un objetivo primario de todos los protocolos de prevención de la transmisión en la consulta odontológica y como estrategia diaria en casa. Conociendo las diferentes vías por las cuales el virus puede llegar a la saliva y teniendo claro que la regurgitación de fluidos desde vías respiratorias llegaría por orofaringe, la recomendación es realizar gárgaras (y no simplemente un enjuague) con el antiséptico de elección.

A pesar de que los enjuagues orales parecen reducir considerablemente cargas bacterianas y virales, su significancia clínica no es clara frente a la posibilidad de infección, por lo que se deben realizar en un futuro cercano estudios clínicos aleatorizados controlados que prueben la superioridad de uno u otro antiséptico en la disminución de la carga viral, así como su impacto en la transmisión por saliva y fluidos respiratorios durante la consulta odontológica. Ante la ausencia de evidencia acerca de la eficacia o ineficacia de los diferentes antisépticos en esta infección particular, se deben extremar las medidas de protección del tipo barreras en la consulta de odontología, así como generalizar el uso de sistemas de evacuación efectivos para la minimización de los aerosoles.

Desde la información con la que contamos hoy y basados en las características de los productos sugeridos en los múltiples protocolos, las recomendaciones con relación a tiempos y dosificación (cantidad y concentración del producto y cuánto tiempo mantenerlo en boca) se dan considerando la capacidad bactericida y antiviral contra coronavirus similares u otros virus con envoltura, así como teniendo en cuenta reportes de su uso en el tratamiento del SARS-CoV-2 de baja evidencia clínica. No hay evidencia que permita afirmar que el CPC, la yodopovidona, la clorhexidina o el ácido hipocloroso en solución salina no sean efectivos contra el SARS-CoV-2. Aunque la evidencia de su efectividad específica contra este virus es casi nula, sí existe para virus de características similares, que incluyen la presencia de envoltura.

Es importante resaltar el papel de los antisépticos en el control de las enfermedades con un componente infeccioso en la cavidad oral, como caries o enfermedad periodontal, que, a pesar de la presencia del SARS-CoV-2, no se pueden dejar de lado. En este contexto, sigue siendo relevante la recomendación del uso de enjuagues posatención odontológica para controlar la formación de la biopelícula dental y disminuir la posibilidad de recolonización de las superficies dentales; para este efecto, la clorhexidina (0,12 %) es el patrón de referencia en los casos indicados y el CPC (0,075 %), dada la menor cantidad de efectos secundarios, es una excelente elección.

Referencias bibliográficas

1. Thompson RN, Cunniffe NJ. The probability of detection of SARS-CoV-2 in saliva. *Stat Methods Med Res.* 2020;29(4):1049-1050. doi:10.1177/0962280220915049.
2. Henrique Braz-Silva P, Pallos D, Giannecchini S, To KK. SARS-CoV-2: What can saliva tell us? *Oral Dis.* 2020. doi:10.1111/odi.13365.
3. Baghizadeh Fini M. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol.* 2020;105:104741. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104741.
4. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, et al. Detection of 2019-nCoV in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. SSRN; 2020. Recuperado de: <https://ssrn.com/abstract=3557140>. doi: 10.2139/ssrn.3557140
5. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383:590-592. doi:10.1056/NEJMc2011400.
6. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an

- observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
7. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737.
 8. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles. *Aerosol Sci Technol.* 2020;0(0):1-4. doi:10.1080/02786826.2020.1749229.
 9. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):841-843. doi:10.1093/cid/ciaa149.
 10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973.
 11. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
 12. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020. doi:10.1002/path.5471.
 13. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; 12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
 14. Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y. Salivary glands: potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection. *J Dent Res.* 2020;99(8):989. doi:10.1177/0022034520918518.

15. Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):11. doi: 10.1038/s41368-020-0080-z.
16. Song J, Li Y, Huang X, Chen Z, Li Y, Liu C, et al. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.26045.
17. Liu L, Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol.* 2011;85(8):4025-4030. doi:10.1128/JVI.02292-10.
18. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395(10225):689-697. doi:10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
19. Anfinrud P, Bax CE, Stadnytskyi V, Bax A. Could SARS-CoV-2 be transmitted via speech droplets? *medRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.04.02.20051177.
20. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science.* 2020;368(6490):489-493. doi:10.1126/science.abb3221.
21. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
22. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.

23. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic; 2020. Recuperado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
24. Huang L, Zhang X, Zhang X, Wei Z, Zhang L, Xu J, et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *J Infect.* 2020;80(6):e1-e13. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.006.
25. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
26. Noh JY, Yoon JG, Seong H, Choi WS, Sohn JW, Cheong HJ, et al. Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: Comparison of viral shedding duration. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30310-30318. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.035.
27. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
28. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
29. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
30. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggem MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75(7):1564-1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>.

31. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020;75(7):1699-1709. doi: 10.1111/all.14289.
32. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-7. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
33. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
34. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res*. 2020;99(5):481-487. doi:10.1177/0022034520914246.
35. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):515-516. doi:10.1016/S1473-3099(20)30235-8.
36. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465-522. doi:10.1128/CMR.00102-14.
37. Lin C, Ding Y, Xie B, Sun Z, Li X, Chen Z, Niu M. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease. *Clin Imaging*. 2020;63:7-9. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.02.008.
38. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
39. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)-China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2:113-122.

40. Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med.* 2020;27(3). doi: 10.1093/jtm/taaa030.
41. Chen CM, Jyan HW, Chien SC, Jen HH, Hsu CY, Lee PC, et al. Containing COVID-19 among 627,386 persons in contact with the Diamond Princess cruise ship passengers who disembarked in Taiwan: big data analytics. *J Med Internet Res.* 2020;22(5):e19540. doi: 10.2196/19540.
42. Wang LF, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT. Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(12):1834-1840. doi:10.3201/eid1212.060401.
43. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
44. Siddell SG, Walker PJ, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Adams MJ, Dutilh BE, et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses (October 2018). *Arch Virol.* 2019;164(3):943-946. doi:10.1007/s00705-018-04136-2.
45. de Groot RJ, Baker SC, Baric R, Enjuanes L, Gorbalenya AE, Holmes KV, et al. Coronaviridae. Positive sense RNA viruses. *ICTV 9th Report*; 2011. Recuperado de: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae
46. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23:130-137. doi: 10.1111/resp.13196.
47. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681.

48. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-266. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
49. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, van der Meulen J, Koerten HK, Mommaas AM. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol.* 2006;80(12):5927-5940. doi:10.1128/JVI.02501-05.
50. Hussain S, Pan J, Chen Y, Yang Y, Xu J, Peng Y, et al. Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005;79(9):5288-5295. doi:10.1128/JVI.79.9.5288-5295.2005.
51. Sawicki SG, Sawicki DL, Siddell SG. A contemporary view of coronavirus transcription. *J Virol.* 2007;81(1):20-29. doi: 10.1128/JVI.01358-06.
52. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(6):439-450. doi: 10.1038/nrmicro2147.
53. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
54. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174-184.
55. Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, et al. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLOS Pathog.* 2010;6(5):e1000896. doi: 10.1371/journal.ppat.1000896.
56. Ogando NS, Ferron F, Decroly E, Canard B, Posthuma CC, Snijder EJ. The curious case of the nidovirus exoribonuclease: its role in RNA synthesis and replication fidelity. *Front Microbiol.* 2019;10:1813. doi: 10.3389/fmicb.2019.01813.

57. Cole-Jeffrey CT, Liu M, Katovich MJ, Raizada MK, Shenoy V. ACE2 and microbiota: emerging targets for cardiopulmonary disease therapy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(6):540-550. doi: 10.1097/FJC.0000000000000307.
58. Bader M. ACE2, angiotensin-(1-7), and mas: the other side of the coin. *Pflugers Arch.* 2013;465(1):79-85. doi: 10.1007/s00424-012-1120-0.
59. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;532(1-2):107-110. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2.
60. Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem.* 2011;18(23):3506-3515. doi: 10.2174/092986711796642562.
61. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
62. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020;10(2):1271. doi: 10.4081/cp.2020.1271.
63. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020 doi: 10.1111/all.14429.
64. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):549-556. doi: 10.3906/sag-2004-127.

65. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-1009. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
66. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell*. 2020;78(4):779-784.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
67. Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Coronavirus spike protein and tropism changes. *Adv Virus Res*. 2016;96:29-57. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.004.
68. Yu X, Sun S, Shi Y, Wang H, Zhao R, Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care*. 2020;24(1):170. doi: 10.1186/s13054-020-02893-8.
69. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
70. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev*. 2020;34(2):75-80. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003.
71. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses*. 2020;143:109907. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109907.
72. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011-1019. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z.
73. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal. *J Endocrinol Invest*. 2020;1-4. doi: 10.1007/s40618-020-01261-1.

74. Aiello F, Gallo Afflitto G, Mancino R, Li JO, Cesareo M, Giannini C, Nucci C. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2020;34(7):1206-1211. doi: 10.1038/s41433-020-0926-9
75. Kumar K, Prakash AA, Gangasagara SB, Rathod SBL, Ravi K, Rangaiah A, et al. Presence of viral RNA of SARS-CoV-2 in conjunctival swab specimens of COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6):1015-1017. doi: 10.4103/ijo.IJO_1287_20.
76. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-630. doi: 10.1002/path.1560.
77. Helmers A. Stability and viability of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1964. doi: 10.1056/NEJMc2007942.
78. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020;323(16):1610-1612. doi: 10.1001/jama.2020.3227.
79. Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(5):493-498. doi:10.1017/ice.2020.58.
80. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(18):1837-1838. doi: 10.1001/jama.2020.4756.
81. Scharfman BE, Techet AH, Bush JWM, Bourouiba L. Visualization of sneeze ejecta: steps of fluid fragmentation leading to respiratory droplets. *Exp Fluids*. 2016;57(2):24. doi: 10.1007/s00348-015-2078-4.

82. Leggat PA, Kedjarune U. Bacterial aerosols in the dental clinic: a review. *Int Dent J*. 2001;51(1):39-44. doi: 10.1002/j.1875-595x.2001.tb00816.x.
83. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. Directives concrètes à l'intention des équipes de soins intensifs et d'anesthésiologie prenant soin de patients atteints du coronavirus 2019-nCoV. *Can J Anaesth*. 2020;67(5):568-576. doi: 10.1007/s12630-020-01591-x.
84. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions; 2020. [citado 29 de marzo de 2020]. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
85. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. Aerosols. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/aerosols/default.html>
86. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Szalajda JV, Beezhold DH. Efficacy of face shields against cough aerosol droplets from a cough simulator. *J Occup Environ Hyg*. 2014;11(8):509-518. doi: 10.1080/15459624.2013.877591.
87. Yip L, Finn M, Granados A, Prost K, McGeer A, Gubbay JB, et al. Influenza virus RNA recovered from droplets and droplet nuclei emitted by adults in an acute care setting. *J Occup Environ Hyg*. 2019;16(5):341-348. doi: 10.1080/15459624.2019.1591626.
88. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(22):11875-11877. doi: 10.1073/pnas.2006874117.
89. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. *Environ Int*. 2020;139:105730. doi: 10.1016/j.envint.2020.105730.

90. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, et al. Airborne transmission route of COVID-19: why 2 meters/6 feet of inter-personal distance could not be enough. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2932. doi: 10.3390/ijerph17082932.
91. Veena HR, Mahantesha S, Joseph PA, Patil SR, Patil SH. Dissemination of aerosol and splatter during ultrasonic scaling: a pilot study. *J Infect Public Health*. 2015;8(3):260-265. doi: 10.1016/j.jiph.2014.11.004.
92. Yang W, Elankumaran S, Marr LC. Relationship between humidity and influenza A viability in droplets and implications for influenza's seasonality. *PLoS One*. 2012;7(10):e46789. doi: 10.1371/journal.pone.0046789.
93. Vejerano EP, Marr LC. Physico-chemical characteristics of evaporating respiratory fluid droplets. *J R Soc Interface*. 2018;15(139):20170939. doi: 10.1098/rsif.2017.0939.
94. Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP). The Approved List of biological agents Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Health and Safety Executive; 2013. Recuperado de: <https://www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf>
95. Bennett AM, Fulford MR, Walker JT, Bradshaw DJ, Martin MV, Marsh PD. Microbial aerosols in general dental practice. *Br Dent J*. 2000;189(12):664-667. doi: 10.1038/sj.bdj.4800859.
96. Marui VC, Souto MLS, Rovai ES, Romito GA, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of preprocedural mouthrinses in the reduction of microorganisms in aerosol: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2019;150(12):1015-1026.e1. doi: 10.1016/j.adaj.2019.06.024.
97. Kumar PS, Subramanian K. Demystifying the mist: sources of microbial bioload in dental aerosols. *J Periodontol*. 2020. doi: 10.1002/JPER.20-0395.
98. U.S. Department of Labor Occupational Safety and Health Administration. Guidance on preparing workplaces for COVID-19.

OSHA 3990-03; 2020. Recuperado de: <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3990.pdf>

99. Ahmed MA, Jouhar R, Ahmed N, Adnan S, Aftab M, Zafar MS, Khurshid Z. Fear and practice modifications among dentists to combat novel coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2821. doi: 10.3390/ijerph17082821.
100. Mohammed CI, Monserrate V. Preoperative oral rinsing as a means of reducing air contamination during use of air turbine handpieces. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1970;29(2):291-294. doi: 10.1016/0030-4220(70)90100-3
101. Martins-Filho PR, de Gois-Santos VT, Tavares CSS, de Melo EGM, do Nascimento-Júnior EM, Santos VS. Recommendations for a safety dental care management during SARS-CoV-2 pandemic. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e51. doi: 10.26633/RPSP.2020.51.
102. Marshall MV, Cancro LP, Fischman SL. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol*. 1995;66(9):786-796. doi: 10.1902/jop.1995.66.9.786.
103. Jaimes EA, Sweeney C, Raji L. Effects of the reactive oxygen species hydrogen peroxide and hypochlorite on endothelial nitric oxide production. *Hypertension*. 2001;38(4):877-883. doi: 10.1161/hyp.38.4.877
104. Van der Weijden FA, Van der Sluijs E, Ciancio SG, Slot DE. Can chemical mouthwash agents achieve plaque/gingivitis control? *Dent Clin North Am*. 2015;59(4):799-829. doi: 10.1016/j.cden.2015.06.002.
105. Drosou A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Wounds*. 2003;15(6):149-166. Recuperado de: <https://www.woundsresearch.com/article/1585>
106. Mohammadi AA, Seyed Jafari SM, Kiasat M, Pakyari MR, Ahrari I. Efficacy of debridement and wound cleansing with 2% hydrogen peroxide on graft take in the chronic-colonized burn wounds; a

- randomized controlled clinical trial. *Burns*. 2013;39(6):1131-1136. doi: 10.1016/j.burns.2013.01.019.
107. Russell AD. Bacterial spores and chemical sporicidal agents. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3(2):99-119. doi: 10.1128/cmr.3.2.99.
 108. Ríos-Castillo AG, González-Rivas F, Rodríguez-Jerez JJ. Bactericidal efficacy of hydrogen peroxide-based disinfectants against gram-positive and gram-negative bacteria on stainless steel surfaces. *J Food Sci*. 2017;82(10):2351-2356. doi: 10.1111/1750-3841.13790.
 109. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
 110. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol*. 2005;194(1-2):1-6. doi: 10.1007/s00430-004-0219-0.
 111. Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, Yagami K. Virucidal efficacy of physico-chemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. *Jikken Dobutsu*. 1988;37(3):341-345. doi: 10.1538/expanim1978.37.3_341.
 112. Omidbakhsh N, Sattar SA. Broad-spectrum microbicidal activity, toxicologic assessment, and materials compatibility of a new generation of accelerated hydrogen peroxide-based environmental surface disinfectant. *Am J Infect Control*. 2006;34(5):251-257. doi: 10.1016/j.ajic.2005.06.002.
 113. Caruso AA, Del Prete A, Lazzarino AI, Capaldi R, Grumetto L. Might hydrogen peroxide reduce the hospitalization rate and complications of SARS-CoV-2 infection? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;1-2. doi: 10.1017/ice.2020.170.
 114. Koarai A, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, et al. Oxidative stress enhances toll-like receptor 3 response to

- double-stranded RNA in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42(6):651-660. doi: 10.1165/rcmb.2008-0345OC.
115. Schreier H, Erdos G, Reimer K, König B, König W, Fleischer W. Molecular effects of povidone-iodine on relevant microorganisms: an electron-microscopic and biochemical study. *Dermatology.* 1997;195 Suppl 2:111-116. doi: 10.1159/000246043.
 116. Sriwilaijaroen N, Wilairat P, Hiramatsu H, Takahashi T, Suzuki T, Ito M, et al. Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities. *Virology.* 2009;6:124. doi: 10.1186/1743-422X-6-124.
 117. Eggers M. Infectious disease management and control with povidone iodine. *Infect Dis Ther.* 2019;8(4):581-593. doi: 10.1007/s40121-019-00260-x.
 118. Kunisada T, Yamada K, Oda S, Hara O. Investigation on the efficacy of povidone-iodine against antiseptic-resistant species. *Dermatology.* 1997;195 Suppl 2:14-18. doi: 10.1159/000246025.
 119. Rackur H. New aspects of mechanism of action of povidone-iodine. *J Hosp Infect.* 1985;6 Suppl A:13-23. doi: 10.1016/s0195-6701(85)80041-4.
 120. Shirai J, Kanno T, Tsuchiya Y, Mitsubayashi S, Seki R. Effects of chlorine, iodine, and quaternary ammonium compound disinfectants on several exotic disease viruses. *J Vet Med Sci.* 2000;62(1):85-92. doi: 10.1292/jvms.62.85.
 121. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol.* 1982;15(4):635-639. doi: 10.1128/JCM.15.4.635-639.1982.
 122. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg.* 2017;44:260-268. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.06.073.

123. Nobukuni K, Hayakawa N, Namba R, Ihara Y, Sato K, Takada H, et al. The influence of long-term treatment with povidone-iodine on thyroid function. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1997;195 Suppl 2:69-72. doi: 10.1159/000246034
124. Lachapelle JM, Castel O, Casado F, Leroy B, Micali G, Tennstedt D, Lambert J. Antiseptics in the era of bacterial resistance: a focus on povidone iodine. *Clin Pract*. 2013; 10(5):579-92. doi: 10.2217/cpr.13.50
125. Seguin P, Tanguy M, Laviolle B, Tirel O, Mallédant Y. Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1514-1519. doi: 10.1097/01.CCM.0000214516.73076.82.
126. Okuda M, Kaneko Y, Ichinohe T, Ishihara K, Okuda K. Reduction of potential respiratory pathogens by oral hygienic treatment in patients undergoing endotracheal anesthesia. *J Anesth*. 2003;17(2):84-91. doi: 10.1007/s005400300022.
127. Ogata J, Minami K, Miyamoto H, Horishita T, Ogawa M, Sata T, Taniguchi H. Gargling with povidone-iodine reduces the transport of bacteria during oral intubation. *Can J Anaesth*. 2004;51(9):932-936. doi: 10.1007/BF03018895.
128. Nagatake T, Ahmed K, Oishi K. Prevention of respiratory infections by povidone-iodine gargle. *Dermatology*. 2002;204 Suppl 1:32-36. doi: 10.1159/000057722.
129. Domingo NA, Farrales MS, Loya RM, Pura MA, Uy H. The effect of 1% povidone iodine as a preprocedural mouthrinse in 20 patients with varying degrees of oral hygiene. *J Philipp Dent Assoc*. 1996;48(2):31-38.
130. Kanagalingam J, Feliciano R, Hah JH, Labib H, Le TA, Lin JC. Practical use of povidone-iodine antiseptic in the maintenance of oral health and in the prevention and treatment of common oropharyngeal infections. *Int J Clin Pract*. 2015;69(11):1247-1256. doi: 10.1111/ijcp.12707.
131. Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, Matsumoto I, Arita M, Yoshihara N, et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in

- comparison with other antiseptics. *Dermatology*. 1997;195 Suppl 2:29-35. doi: 10.1159/000246027.
132. Ito H, Ito T, Hikida M, Yashiro J, Otsuka A, Kida H, Otsuki K. Outbreak of highly pathogenic avian influenza in Japan and anti-influenza virus activity of povidone-iodine products. *Dermatology*. 2006;212 Suppl 1:115-8. doi: 10.1159/000089210.
 133. Eggers M, Koburger-Janssen T, Ward LS, Newby C, Müller S. Bactericidal and virucidal activity of povidone-iodine and chlorhexidine gluconate cleansers in an in vivo hand hygiene clinical simulation study. *Infect Dis Ther*. 2018;7(2):235-247. doi: 10.1007/s40121-018-0202-5.
 134. Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Rapid and effective virucidal activity of povidone-iodine products against middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and modified vaccinia virus Ankara (MVA). *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):491-501. doi: 10.1007/s40121-015-0091-9.
 135. Eggers M, Eickmann M, Kowalski K, Zorn J, Reimer K. Povidone-iodine hand wash and hand rub products demonstrated excellent in vitro virucidal efficacy against Ebola virus and modified vaccinia virus Ankara, the new European test virus for enveloped viruses. *BMC Infect Dis*. 2015;15:375. doi: 10.1186/s12879-015-1111-9.
 136. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatology*. 2006;212 Suppl 1:119-123. doi: 10.1159/000089211.
 137. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther*. 2018;7(2):249-259. doi: 10.1007/s40121-018-0200-7.
 138. Liang B, Yuan X, Wei G, Wang W, Zhang M, Peng H, et al. In-vivo toxicity studies and in-vitro inactivation of SARS-CoV-2 by povidone-iodine in-situ gel forming formulations. Preprint. bioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.05.18.103184.

139. Mantlo E, Evans A, Patterson-Fortin L, Boutros J, Smith R, Paessler S. Efficacy of a novel iodine complex solution, CupriDyne, in inactivating SARS-CoV-2. Preprint. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.05.08.082701.
140. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, Frank S, Brown SM, Tessema B. Rapid in-vitro inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) using povidone-iodine oral antiseptic rinse. J Prosthodont. 2020;29(6):529-533. doi: 10.1111/jopr.13209.
141. Shiraishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-iodine and commercially available gargle preparations. Dermatology. 2002;204 Suppl 1:37-41. doi: 10.1159/000057723.
142. Martínez Lamas L, Diz Dios P, Pérez Rodríguez MT, Del Campo P, Cabrera Alvargonzalez JJ, López Domínguez AM, et al. Is povidone-iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo tests. Oral Dis. 2020. doi: 10.1111/odi.13526.
143. Exner M, Gregori G. Testing of mucosa disinfection methods in the mouth and throat. Effect of chlorhexidine gluconate and PVP-iodine on alpha-hemolytic streptococci. Hyg Med. 1984;180(1):38-45 [Resumen].
144. Amin MS, Harrison RL, Benton TS, Roberts M, Weinstein P. Effect of povidone-iodine on *Streptococcus mutans* in children with extensive dental caries. Pediatr Dent. 2004;26(1):5-10.
145. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. Int J Oral Sci. 2020;12(1):9. doi: 10.1038/s41368-020-0075-9.
146. Parhar HS, Tasche K, Brody RM, Weinstein GS, O'Malley BW, Jr Shanti RM, Newman JG. Topical preparations to reduce SARS-CoV-2 aerosolization in head and neck mucosal surgery. Head Neck. 2020;42(6):1268-1272. doi: 10.1002/hed.26200.
147. Chigurupati R, Panchal N, Henry AM, Batal H, Sethi A, D'innocenzo R, et al. Considerations for oral and maxillofacial surgeons in COVID-19 era: can we sustain the solutions to keep our patients and healthcare

- personnel safe? *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78(8):1241. doi: 10.1016/j.joms.2020.05.027.
148. Zimmermann M, Nkenke E. Approaches to the management of patients in oral and maxillofacial surgery during COVID-19 pandemic. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48(5):521-526. doi: 10.1016/j.jcms.2020.03.011.
 149. Kirk-Bayley J, Sunkaraneni S, Challacombe S. The use of povidone iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic may reduce cross infection and protect healthcare workers. SSRN; 2020. Recuperado de: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3563092
 150. Química del ácido hipocloroso. Ácido Hipocloroso; 2020. Recuperado de: <https://es.hypochlorousacid.com/hocl-chemistry>
 151. Simchowit L, De Weer P. Chloride movements in human neutrophils. Diffusion, exchange, and active transport. *J Gen Physiol.* 1986;88(2):167-194. doi: 10.1085/jgp.88.2.167.
 152. McKenna SM, Davies KJ. The inhibition of bacterial growth by hypochlorous acid. Possible role in the bactericidal activity of phagocytes. *Biochem J.* 1988;254(3):685-692. doi: 10.1042/bj2540685.
 153. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med.* 1989;320(6):365-376. doi: 10.1056/NEJM198902093200606.
 154. Ishihara M, Murakami K, Fukuda K, Nakamura S, Kuwabara M, Hattori H, et al. Stability of weakly acidic hypochlorous acid solution with microbicidal activity. *Biocontrol Sci.* 2017;22(4):223-227. doi: 10.4265/bio.22.223.
 155. Chesney JA, Eaton JW, Mahoney JR Jr. Bacterial glutathione: a sacrificial defense against chlorine compounds. *J Bacteriol.* 1996;178(7):2131-2135. doi: 10.1128/jb.178.7.2131-2135.1996
 156. Winterbourn CC, Hampton MB, Livesey JH, Kettle AJ. Modeling the reactions of superoxide and myeloperoxidase in the neutrophil

- phagosome: implications for microbial killing. *J Biol Chem.* 2006;281(52):39860-39869. doi: 10.1074/jbc.M605898200.
157. Ramalingam S, Cai B, Wong J, Twomey M, Chen R, Fu RM, et al. Antiviral innate immune response in non-myeloid cells is augmented by chloride ions via an increase in intracellular hypochlorous acid levels. *Sci Rep.* 2018;8(1):13630. doi: 10.1038/s41598-018-31936-y.
 158. Lafaurie GI, Aya MR, Arboleda S, Escalante A, Castillo DM, Millán LV, et al. Eficacia desinfectante del ácido hipocloroso sobre cepas con poder patogénico de cavidad oral. *Revista Colombiana de Investigación en Odontología.* 2009;1(1):3-11. Recuperado de: <https://acfo.edu.co/ojs/index.php/rcio/article/view/34/47>
 159. Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, Shimbo T, Watanabe M, Kamei M, et al. Great Cold Investigators-I. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: A randomized trial. *Am J Prev Med.* 2005;29(4):302-307. doi: 10.1016/j.amepre.2005.06.013.
 160. Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. A pilot, open labelled, randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold. *Sci Rep.* 2019;9(1):1015. doi: 10.1038/s41598-018-37703-3.
 161. Yamada H, Takuma N, Daimon T, Hara Y. Gargling with tea catechin extracts for the prevention of influenza infection in elderly nursing home residents: a prospective clinical study. *J Altern Complement Med.* 2006;12(7):669-672. doi: 10.1089/acm.2006.12.669.
 162. Noda T, Ojima T, Hayasaka S, Murata C, Hagihara A. Gargling for oral hygiene and the development of fever in childhood: a population study in Japan. *J Epidemiol.* 2012;22(1):45-49. doi: 10.2188/jea.je20100181.
 163. Wang YH, Yang CP, Ku MS, Sun HL, Lue KH. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(12):1696-1701. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.09.001.

164. Calderón JL. Ácido hipocloroso (HOCl) Una nueva alternativa en antisepsia y desinfección desarrollada en Colombia. *Laboratorio Actual*. 2010;26(42):27-31. Recuperado de: http://www.toucaneco.info/ACIDO_HIPOCLOROSO_HOCl_Una_nueva_alternativa_en_antisepsia_y_desinfeccion_desarrollada_en_Colombia.pdf.
165. Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005;99(4):703-715. doi: 10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x.
166. Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, Fujioka H, Rackley C, Salata R, et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun*. 2017;2(2):252-269. doi: 10.20411/pai.v2i2.200.
167. Álvarez DM, Duarte LF, Corrales N, Smith PC, González PA. Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antiviral Res*. 2020;179:104818. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104818.
168. Gunsolley JC. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(12):1649-1657. doi: 10.14219/jada.archive.2006.0110.
169. Bascones A, Morante S, Mateos L, Mata M, Poblet J. Influence of additional active ingredients on the effectiveness of non-alcoholic chlorhexidine mouthwashes: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2005;76(9):1469-1475. doi: 10.1902/jop.2005.76.9.1469.
170. Elworthy A, Greenman J, Doherty FM, Newcombe RG, Addy M. The substantivity of a number of oral hygiene products determined by the duration of effects on salivary bacteria. *J Periodontol*. 1996;67(6):572-576. doi: 10.1902/jop.1996.67.6.572.
171. Sreenivasan PK, Haraszthy VI, Zambon JJ. Antimicrobial efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthrinses. *Lett Appl Microbiol*. 2013;56(1):14-20. doi: 10.1111/lam.12008.

172. Ardizzoni A, Pericolini E, Paulone S, Orsi CF, Castagnoli A, Oliva I, et al. In vitro effects of commercial mouthwashes on several virulence traits of *Candida albicans*, viridans streptococci and *Enterococcus faecalis* colonizing the oral cavity. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207262. doi: 10.1371/journal.pone.0207262.
173. Haps S, Slot DE, Berchier CE, Van der Weijden GA. The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2008;6(4):290-303. doi: 10.1111/j.1601-5037.2008.00344.x.
174. Feres M, Figueiredo LC, Favari M, Stewart B, de Vizio W. The effectiveness of a preprocedural mouthrinse containing cetylpyridinium chloride in reducing bacteria in the dental office. *J Am Dent Assoc*. 2010;141(4):415-422. doi: 10.14219/jada.archive.2010.0193.
175. Retamal-Valdes B, Soares GM, Stewart B, Figueiredo LC, Favari M, Miller S, et al. Effectiveness of a pre-procedural mouthwash in reducing bacteria in dental aerosols: randomized clinical trial. *Braz Oral Res*. 2017;31:e21. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0021.
176. Mukherjee PK, Esper F, Buchheit K, Arters K, Adkins I, Ghannoum MA, Salata RA. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):74. doi: 10.1186/s12879-016-2177-8.
177. Seo HW, Seo JP, Cho Y, Ko E, Kim YJ, Jung G. Cetylpyridinium chloride interaction with the hepatitis B virus core protein inhibits capsid assembly. *Virus Res*. 2019;263:102-111. doi: 10.1016/j.virusres.2019.01.004.
178. Baker N, Williams AJ, Tropsha A, Ekins S. Repurposing quaternary ammonium compounds as potential treatments for COVID-19. *Pharm Res*. 2020;37(6):104. doi: 10.1007/s11095-020-02842-8.

179. Davies GE, Francis J, Martin AR, Rose FL, Swain G. 1:6-Di-4'-chlorophenyldiguanidohexane (hibitane); laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Br J Pharmacol Chemother.* 1954;9(2):192-196. doi: 10.1111/j.1476-5381.1954.tb00840.x.
180. Supranoto SC, Slot DE, Addy M, Van der Weijden GA. The effect of chlorhexidine dentifrice or gel versus chlorhexidine mouthwash on plaque, gingivitis, bleeding and tooth discoloration: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2015;13(2):83-92. doi: 10.1111/idh.12078.
181. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD008676. doi: 10.1002/14651858.CD008676.pub2.
182. Gunsolley JC. Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *J Dent.* 2010;38 Suppl 1:S6-S10. doi: 10.1016/S0300-5712(10)70004-X.
183. Rölla G, Melsen B. On the mechanism of the plaque inhibition by chlorhexidine. *J Dent Res.* 1975;54 Spec No B:B57-B62. doi: 10.1177/00220345750540022601.
184. Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? *J Hosp Infect.* 2016;94(3):213-227. doi: 10.1016/j.jhin.2016.08.018.
185. Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(3):827-860. doi: 10.1128/CMR.00112-16.
186. Wang S, Wang H, Ren B, Li H, Weir MD, Zhou X, et al. Do quaternary ammonium monomers induce drug resistance in cariogenic, endodontic and periodontal bacterial species? *Dent Mater.* 2017;33(10):1127-1138. doi: 10.1016/j.dental.2017.07.001.
187. García-Caballero L, Quintas V, Prada-López I, Seoane J, Donos N, Tomás I. Chlorhexidine substantivity on salivary flora and plaque-like biofilm: an *in situ* model. *PLoS One.* 2013;8(12):e83522. doi: 10.1371/journal.pone.0083522.

188. Reddy S, Prasad MG, Kaul S, Satish K, Kakarala S, Bhowmik N. Efficacy of 0.2% tempered chlorhexidine as a pre-procedural mouth rinse: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(2):213-217. doi: 10.4103/0972-124X.99264.
189. Shetty SK, Sharath K, Shenoy S, Sreekumar C, Shetty RN, Biju T. Compare the efficacy of two commercially available mouthrinses in reducing viable bacterial count in dental aerosol produced during ultrasonic scaling when used as a preprocedural rinse. *J Contemp Dent Pract.* 2013;14(5):848-851. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1414.
190. Logothetis DD, Martinez-Welles JM. Reducing bacterial aerosol contamination with a chlorhexidine gluconate pre-rinse. *J Am Dent Assoc.* 1995;126(12):1634-1639. doi: 10.14219/jada.archive.1995.0111.
191. Klyn SL, Cummings DE, Richardson BW, Davis RD. Reduction of bacteria-containing spray produced during ultrasonic scaling. *Gen Dent.* 2001;49(6):648-652.
192. Wood A, Payne D. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. *J Hosp Infect.* 1998;38(4):283-295. doi: 10.1016/s0195-6701(98)90077-9.
193. Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res.* 1990;69(3):874-876. doi: 10.1177/00220345900690030901.
194. Baqui AA, Kelley JI, Jabra-Rizk MA, Depaola LG, Falkler WA, Meiller TF. In vitro effect of oral antiseptics on human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus type 1. *J Clin Periodontol.* 2001;28(7):610-616. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.028007610.x.
195. Dexter F, Parra MC, Brown JR, Loftus RW. Perioperative COVID-19 defense: an evidence-based approach for optimization of infection control and operating room management. *Anesth Analg.* 2020;131(1):37-42. doi: 10.1213/ANE.0000000000004829.

196. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, et al. Clinical significance of a high SARS-CoV-2 viral load in the saliva. *J Korean Med Sci.* 2020;35(20):e195. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e195.
197. Organización Colegial de Dentistas en España. Consejo Dentistas. Plan estratégico de acción para el periodo posterior a la crisis creada por el COVID-19. Versión 1.º de mayo de 2020. Recuperado de <https://www.consejodentistas.es/comunicacion/actualidad-consejo/notas-de-prensa-consejo/item/1763-pla-estrategico-de-accion-para-el-periodo-posterior-a-la-crisis-creada-por-el-covid-19.html>
198. Izzetti R, Nisi M, Gabriele M, Graziani F. COVID-19 transmission in dental practice: brief review of preventive measures in Italy. *J Dent Res.* 2020. doi:10.1177/0022034520920580.
199. Asociación Colombiana de Facultades de Odontología (ACFO), Colegio Colombiano de Odontólogos, Federación Odontológica Colombiana, Universidad de Antioquia, Universidad El Bosque, Universidad Nacional de Colombia. Protocolo transicional para la aplicación de medidas preventivas y uso del equipo de protección personal (EPP) para la prestación del servicio odontológico en Colombia en el marco de la pandemia COVID-19; 2020 (radicada en MSPS), actualizada el 7 de mayo de 2020. Recuperado de: <https://colegiodeodontologos.org/2020/05/08/protocolo-transicional-covid-19/>
200. Fallahi HR, Keyhan SO, Zandian D, Kim SG, Cheshmi B. Being a front-line dentist during the Covid-19 pandemic: a literature review. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2020;42(1):12. doi: 10.1186/s40902-020-00256-5.
201. Asociación Colombiana de Infectología. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/ COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Segunda Edición. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia, Sección VIII. Prevención y control de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. *Infectio.* 2020;24(3):S2.

Recuperado de: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/851/896>

202. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento de bioseguridad para la prestación de servicios relacionados con la atención de la salud bucal durante el periodo de la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19); 2020. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS31.pdf>
203. Facultad de Odontología. Protocolo de bioseguridad sobre las medidas preventivas y de mitigación para reducir exposición y contagio por infección respiratoria aguda causada por el COVID-19. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2020.
204. Carrillo Estrada Á, Méndez Zúñiga P, Huertas Sastoque C, De La Torre Gómez A, Mieles Higuera S, Cárdenas JM. Guía interina para el regreso a la práctica clínica en odontopediatría. Academia Colombiana de Odontología Pediátrica; 2020. Recuperado de: <https://www.acop.com.co/2020/05/11/guia-interina-para-el-regreso-a-la-practica-clinica-en-odontopediatria/>
205. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, Frank S, Brown SM, Tessema B. Comparison of in vitro inactivation of SARS-CoV-2 with hydrogen peroxide and povidone-iodine oral antiseptic rinses. *Journal of prosthodontics: official journal of the American College of Prosthodontists*. 2020. doi: 10.1111/jopr.13220
206. Meister TL, Bruggemann Y, Todt D, Conzelmann C, Muller JA, Gross R, et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against SARS-CoV-2. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(8): 1289-1292. doi: 10.1093/infdis/jiaa471
207. Anderson DE, Sivalingam V, Kang AEZ, Ananthanarayanan A, Arumugam H, Jenkins TM, et al. Povidone-iodine demonstrates rapid in vitro virucidal activity against SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19 disease. *Infectious diseases and therapy*. 2020;9(3):669-675. doi: 10.1007/s40121-020-00316-3

Autores

[Lina J. Suárez Londoño](#). Departamento de Ciencias Básicas y Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia. Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.

[María Cecilia Martínez Pabón](#). Laboratorio de Microbiología y Patología Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia.

[Roger M. Arce](#). Escuela de Odontología de Houston de la Universidad de Texas en Estados Unidos.

[Adriana Rodríguez Ciodaro](#). Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.



La descontaminación oral ha sido incluida en casi todas las publicaciones que relacionan el COVID-19 con la práctica odontológica. Esto se fundamenta en la presencia del coronavirus SARS-CoV-2 en la saliva y en la alta posibilidad de contagio en forma de aerosoles. La recomendación del uso de antisépticos orales específicos, en los diferentes protocolos que las asociaciones científicas han publicado a nivel mundial, se basa en los resultados de investigaciones realizadas para estudiar la prevención de otras patologías virales, así como en algunas causadas por bacterias. El objetivo de la presente revisión es establecer la base biológica para el uso de antisépticos orales, con el fin de disminuir la carga viral en la saliva y como mecanismo para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2. En este trabajo, se recoge información sobre la naturaleza de la enfermedad, cómo se expresan los receptores de entrada en tejidos (haciendo énfasis en la cavidad oral) y su relevancia en la infección (carga viral en la saliva, rutas de infección y una posible participación de los aerosoles en la transmisión), para que, junto con la mecánica de acción y la potencial capacidad virucida de cada antiséptico, se implemente su uso para disminuir el riesgo de transmisión, tanto en el consultorio como en los protocolos de higiene oral diarios.



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá